

VISIT...

LANZAROTE
Caliente.COM

ВЫСШЕЕ ОБРАЗОВАНИЕ

СОВРЕМЕННЫЙ УЧЕБНИК



ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Книга 1
ОСНОВНОЙ КУРС

Под редакцией Н. А. Тюкавкиной

2-е издание, стереотипное

Допущено Министерством образования
Российской Федерации
в качестве учебника для студентов
высших учебных заведений,
обучающихся по специальности «Фармация»



ДРОФА

МОСКВА • 2003

УДК 547(075.8)

ББК 24.2я73

О-64

*Серия «Высшее образование: Современный учебник»
основана в 2001 году*

Авторы:

В. Л. Белобородов, С. Э. Зурабян, А. П. Лузин, Н. А. Тюкавкина

Рецензенты:

д-р хим. наук, проф. *Ю. И. Бауков*

(Российский государственный медицинский университет);

д-р хим. наук, проф. *Б. А. Ивин*

(Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия)

Органическая химия: Учеб. для вузов: В 2 кн. / В. Л. Белобородов, С. Э. Зурабян, А. П. Лузин, Н. А. Тюкавкина; Под ред. Н. А. Тюкавкиной. — 2-е изд., стереотип. — М.: Дрофа, 2003. — Кн. 1: Основной курс. — 640 с.: ил. — (Высшее образование: Современный учебник).

ISBN 5—7107—7589—4 (кн. 1)

ISBN 5—7107—7578—9

В учебнике на современном научно-теоретическом уровне изложен материал о строении и реакционной способности важнейших классов органических соединений с теми функциональными группами, которые наиболее характерны для лекарственных средств синтетического и природного происхождения.

В качестве основы для изучения многообразия органических соединений и их взаимодействий использованы единые теоретические принципы. Основополагающими являются вопросы электронного строения атомов углерода и органогенов и их химических связей, взаимного влияния атомов в органических молекулах, сопряжения и ароматичности, кислотности и основности, механизмов важнейших типов органических реакций, статических и динамических стереохимических представлений.

Во многих случаях химические проблемы рассматриваются в экологическом аспекте. Приведен материал по химической идентификации и анализу органических соединений на базе современных инструментальных физико-химических методов.

Для студентов вузов, обучающихся по специальности «Фармация». Может быть использован также студентами, обучающимися по специальностям химического и биологического профиля.

УДК 547(075.8)

ББК 24.2я73

ISBN 5—7107—7589—4 (кн. 1)

ISBN 5—7107—7578—9

© ООО «Дрофа», 2002

Предисловие

Среди многообразия отечественной литературы по химии выделяется ряд фундаментальных учебников, вобравших в себя громадный фактический материал своего времени и его теоретическое осмысление. Многие из них стали классическим руководством для дальнейшего изучения органической химии — этой интереснейшей области знаний.

Можно гордиться тем, что первый учебник «Органическая химия», появившийся в нашем отечестве более века назад (1861), написан великим создателем периодической системы химических элементов Д. И. Менделеевым. Вскоре увидел свет еще один труд — «Введение к полному изучению органической химии» (1864—1866). Его автор — основоположник теории строения органических соединений А. М. Бутлеров. Эта книга, сразу же переведенная на многие европейские языки, стала «путеводной звездой в громадном большинстве исследований в области органической химии» (по свидетельству современника, немецкого ученого В. Мейера).

Необычайно долгая жизнь была суждена двухтомному учебнику выдающегося русского химика А. Е. Чичибабина (1871—1945) «Основные начала органической химии», первое издание которого состоялось в 1925 г., а последнее, седьмое, вышло в 1963 г. На основе его выросли и получили образование многие поколения химиков-органиков.

Российская традиция создания крупных учебников по органической химии продолжилась и в последние годы учеными Московского университета им. М. В. Ломоносова. Самые известные среди них следующие учебники: *Несмеянов А. Н., Несмеянов Н. А.* Начала органической химии, 1974; *Шабаров Ю. С.* Органическая химия, 1994; *Реутов О. А., Курц А. Л., Бутин К. П.* Органическая химия, 1999.

Органическая химия как учебная дисциплина занимает ведущее место не только в системе химического образования. Она входит в число фундаментальных учебных дисциплин фармацевтической специальности. Непосредственно для фармацевтических институтов (факультетов) был написан Б. Н. Степаненко учебник «Курс органической химии» (первое его издание вышло в 1955 г.). Более 40 лет был он единственным. Однако двадцатилетний период, прошедший со времени его последнего издания (1981), оказался богат новыми открытиями и теоретическими обобщениями в той части органической химии, которая неразрывно связана с проблемами фармации и медицины. Возникла необходимость в новом учебнике, отражающем достижения своего времени как в практическом, так и теоретическом плане.

Именно эту задачу призван решить настоящий учебник. Он состоит из двух книг: первая — «Основной курс», вторая — «Специальный курс». Обе книги составляют единый комплекс, в который входит также «Руководство к лабораторным занятиям по органической химии» (под редакцией Н. А. Тюкавкиной. М.: Дрофа, 2002). При работе над данной книгой авторы — сотрудники кафедры органической химии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова — стремились сохранить преемственность и следовали уже сложившейся традиции представления богатейшего химического материала на современном научном уровне в тесной интеграции с задачами фармации. Естественно, что авторы ставили также целью создание учебника, соответствующего учебной программе по специальности «Фармация».

Курс органической химии служит естественнонаучной базой для дальнейшего изучения биологической, фармацевтической, токсикологической химии, фармакогнозии и фармакологии, технологии лекарственных форм, а также для практической деятельности провизора.

В настоящее время у нас в стране и за рубежом общая стратегия обучения органической химии строится на фундаментальных теоретических положениях и законах, управляющих химическим поведением органических соединений. На этой основе и систематизируется громадный фактический материал в настоящем учебнике. Авторы стремились использовать для изучения всего многообразия органических соединений и их различных взаимодействий единые теоретические принципы: электронное строение центрального атома органической химии — углерода — и его химических связей, взаимное влияние атомов в органических молекулах (электронные и пространственные эффекты), сопряжение и ароматичность, кислотность и основность органических соединений, механизмы важнейших типов органических реакций, статические и динамические стереохимические представления.

Большое внимание уделено типичной реакционной способности функциональных групп, что продиктовано задачами функционального анализа лекарственных веществ. Для изучения основных химических закономерностей привлечены в качестве примеров соединения, большинство из которых являются лекарственными средствами или служат источниками для их получения. Выбор фактического материала обеспечивает отражение наиболее четкой связи между структурой и свойствами органических веществ, что в дальнейших курсах фармацевтической специальности является основой для решения профессиональных задач (стабильность, химическая совместимость лекарственных веществ и т. п.).

Первая книга «Основной курс» включает те классы органических соединений, которые составляют представительную основу для формирования химического мышления в решении проблемы «структура — свойства». К ним относятся углеводороды и органические соединения с функциональными группами, наиболее характерными для лекарственных средств синтетического и природного происхождения: галогенопроизводные, гидроксипроизводные и их тиоаналоги, простые эфиры и тиоэфиры, карбонильные соединения, карбоновые кислоты и их производные, амины, гетерофункциональные соединения.

Материал по применению физико-химических методов для современного анализа и идентификации веществ изложен в непосредственной связи с классами органических соединений. В «Руководстве к лабораторным занятиям по органической химии» кратко даны теоретические основы физико-химических методов исследования и приведены оригинальные задачи по использованию спектральных методов для идентификации и установления строения органических соединений.

Вторая книга «Специальный курс» является логическим продолжением первой и включает такие традиционные для фармацевтической специальности группы природных и биологически активных веществ, как гетероциклические, элементоорганические соединения, пептиды и белки, углеводы, терпеноиды, алкалоиды и др.

Учебник может представлять интерес и для студентов, обучающихся по специальностям химического и биологического профиля.

Авторы выражают благодарность своим коллегам по кафедре, особенно доценту В. Е. Ручкину, за поддержку и помощь в создании этого учебника, а также будут признательны за замечания и конструктивные предложения, направленные на его улучшение.

Авторы

Введение

Органическая химия — научная дисциплина, всесторонне изучающая органические соединения. Название «органические соединения» употреблялось уже в конце XVIII в., а термин «органическая химия» впервые введен в начале XIX в. шведским химиком Й. Я. Берцелиусом, который считал, что органические вещества образуются только в организмах в результате процессов жизнедеятельности при участии «жизненной силы». Этому взгляду, известному под названием «теория витализма», вскоре был нанесен сокрушительный удар, когда Ф. Вёлер синтезировал (1828) из неорганического вещества (цианата аммония) органическое соединение — мочевины. Начавшееся после этого развитие органического синтеза устранило принципиальное различие между неорганическими и органическими соединениями, хотя это разделение сохранилось и по сей день.

Органические соединения — это соединения углерода с другими элементами.

Такое определение, данное Ф. А. Кекуле еще в середине XIX в., не совсем строгое, так как некоторые углеродсодержащие соединения (оксиды углерода, угольная кислота и ее соли, карбиды) традиционно относят к неорганическим. Более точным можно считать определение, сформулированное позднее К. Шорлеммером (1889).

Органические соединения — это углеводороды и их производные.

Число известных органических соединений в десятки раз превышает число неорганических и к настоящему времени составляет более 10 млн, увеличиваясь ежегодно на 250—300 тыс. Такое многообразие обусловлено способностью атомов углерода соединяться друг с другом с образованием цепей, циклов и других каркасов с практически неограниченным числом атомов углерода. Углерод образует соединения со многими элементами. Особенно распространены его соединения с так называемыми элементами-органогенами, главными из которых являются кислород, азот, галогены, сера, фосфор. Для органических соединений в значительно большей степени, чем для неорганических, характерно явление изомерии. Благодаря многообразию и огромному числу органических структур, органическая химия давно стала крупнейшим и, без преувеличения, наиболее важным разделом современной химии.

Первоначально органическая химия изучала главным образом природные соединения, т. е. вещества, выделяемые из растительных и животных организмов. Затем все большее значение приобретал органический синтез. Достижения в этой области, наряду с успехами в установлении зависимостей между строением и свойствами органических соединений, сделали возможным со-

здание новых материалов с заранее заданными свойствами. Неоценим вклад органической химии в биологию и медицину. Именно методами, принятыми в органической химии, были установлены структуры многих сложных биологически активных веществ, включая важнейшие биополимеры — белки, нуклеиновые кислоты, полисахариды. Непрерывно и бурно развивающийся органический синтез открывает путь к созданию уникальных биологически значимых структур.

Краткий исторический очерк. Истоки органической химии уходят в глубокую древность. Спиртовое и уксуснокислородное брожение, растительные красители индиго и ализарин известны с давних времен. В средние века (период алхимии) впервые происходит классификация веществ на землистые (минеральные), растительные и животные. Однако главной целью алхимиков являлось нахождение так называемого философского камня, способного превращать неблагородные металлы в золото и серебро. Число известных индивидуальных органических веществ в тот период оставалось небольшим.

С XVI в., в период ятрохимии (медицинская химия, от греч. *iatros* — врач), исследования направляются главным образом на выделение различных лекарственных веществ. Основатель этого учения немецкий врач и естествоиспытатель Т. Парацельс считал, что «не добыванию золота, а защите здоровья должна служить химия». Он полагал, что процессы, протекающие в организме, относятся к химическим превращениям. Можно сказать, что с ятрохимии берет свое начало фармацевтическая химия.

Систематическое изучение органических соединений началось во второй половине XVIII в. Шведский аптекарь К. В. Шееле выделил и описал более половины известных к тому времени органических веществ. К середине XIX в. накопился большой экспериментальный материал, включающий и начала органического синтеза. Появляются первые теоретические представления органической химии — теория радикалов, теория типов (Ш. Жерар, 1851), понятия валентности (Э. Франкленд, 1852; Ф. А. Кекуле, А. С. Купер, 1857—1858) и химической связи. Используя правило валентности и идею Кекуле о возможности соединения атомов углерода друг с другом, Купер ввел понятие валентного штриха, обозначающего химическую связь. Изображаемые им структурные формулы органических молекул очень сходны с современными. Кекуле и Купер приблизились к понятию химического строения.

Решающий вклад в создание теории строения органических соединений (1861) принадлежит великому русскому химику А. М. Бутлерову; само понятие «химическое строение» было также введено Бутлеровым. Положения этой теории известны из курса средней школы, отметим здесь лишь главное из них.

❗ Свойства соединений зависят не только от природы и числа входящих в них атомов, но и от химического строения молекул, под которым понимается определенная последовательность связей между атомами.

В истории химии трудно назвать другую теорию равного значения и охвата материала, которая получила бы большее экспериментальное подтверждение. Именно поэтому создание теории химического строения считается началом современной органической химии.

В наши дни любому химику (даже школьнику) добутилеровские представления о строении органических веществ кажутся наивными. Но даже великий Кекуле в 1865 г. (именно тогда он предложил структурную формулу бензола) предполагал существование трех пропиловых спиртов, которых, как известно, только два. Не все выдающиеся химики того времени приняли теорию строения Бутлерова; это были М. Бертло во Франции, Г. Кольбе в Германии, а в России Н. А. Меншуткин и, как ни странно, Д. И. Менделеев. Гениальный автор периодического закона и первого отечественного учебника по органической химии считал, что в теории химического строения и в понятии химической связи слишком много гипотетического, механистического. Здоровый скептицизм Менделеева в период доэлектронной теории строения можно понять. Но при этом еще отчетливее видится заслуга Бутлерова.

Вскоре стало понятно, что плоские структурные формулы недостаточны для объяснения всех случаев изомерии. На основании представления о тетраэдрической модели насыщенного атома углерода Я. Х. Вант-Гофф (первый лауреат Нобелевской премии в области химии, 1901) и Ж. А. Лё Бель, независимо друг от друга, создают теорию пространственного расположения атомов в молекуле (1874). На этой основе возникла и начала развиваться важная область органической химии — стереохимия.

Новые теоретические представления способствовали бурному развитию органического синтеза. К концу XIX в. были получены многочисленные представители различных классов органических соединений, установлены структуры многих веществ природного происхождения, разработаны реакции и методы, считающиеся и в наше время классическими.

В начале XX в. на дальнейшее развитие теоретической и практической органической химии огромное влияние оказали успехи физики в изучении строения атома. Введенные В. Косселем и Г. Н. Льюисом (1916) электронные представления о химической связи привели впоследствии к теории электронных смещений, развитой К. Ингольдом (30-е годы). Но ни классическая теория химического строения, ни первые электронные представления не могли описать на языке структурных формул строение многих органических соединений, например ароматических. Современная теория химической связи основывается на понятии орбиталей и использует методы молекулярных орбиталей (эти методы, в основе которых лежит аппарат квантовой механики, достаточно сложны и в настоящем курсе подробно не рассматриваются).

Расширение знаний о природе химической связи способствовало более глубокому пониманию реакций органических соединений, имеющих ряд специфических особенностей по сравнению с реакциями неорганических соединений. Благодаря изучению их механизмов и взаимосвязи между структурой молекулы и ее реакционной способностью, органическая химия из эмпирической науки, каковой она была в начале XX в., превратилась в науку со строгой теоретической базой.

Неоценимый вклад в органическую химию и в первую очередь в изучение строения веществ внесли физические методы исследования — спектральные, хроматографические, кинетические и др. С их помощью стал возможным быстрый анализ сложнейших структур и быстрое решение многих задач, на которые ранее требовались годы.

Успехи современной органической химии. Наиболее значимые достижения относятся к области органического синтеза как важнейшего компонента органической химии. Число реакций и методов просто не поддается исчислению.

Достаточно сказать, что число только именных реакций в соответствующем справочнике* приближается к 900. Для современного органического синтеза практически нет непреодолимых задач. Сейчас развитие органической химии вышло на уровень решения такой важной проблемы, как количественные соотношения между структурой молекулы и ее физическими и биологическими свойствами.

Многие разделы органической химии развивались в последние десятилетия столь интенсивно, что выросли в самостоятельные научные дисциплины. Здесь можно упомянуть стереохимию, химию высокомолекулярных соединений и полимеров, химию природных и физиологически активных соединений, химию элементоорганических соединений, химию гетероциклических соединений, физическую органическую химию и др. На стыке органической химии и биохимии возникли новые научные направления — молекулярная биология и биоорганическая химия. Но все эти дисциплины учитывают общие законы органической химии.

Огромное значение приобрели методы органической химии во многих крупнотоннажных производствах пластмасс, искусственных волокон, синтетических каучуков, продуктов переработки нефти и газа и других, т. е. объектов основного органического синтеза. Столь же велика роль органической химии в тонком органическом синтезе, включающем производство лекарственных средств, витаминов, гормонов, пестицидов, регуляторов роста и многих других веществ.

На достижениях химической науки и главным образом органической химии базируется химико-фармацевтическая промышленность. Хорошо известно, что более 90% лекарственных средств составляют органические соединения, которые широко используются в изготовлении различных лекарственных форм, изделий медицинской техники, протезов ряда органов. Развитие фармации в значительной степени определяется успехами органической химии во всех ее направлениях, а именно: направленным синтезом новых лекарственных средств, разработкой эффективных методов разделения и выделения, а также широким использованием физико-химических методов как с целью анализа структуры, так и для контроля качества продукции.

* Вацуро К. В., Мищенко Г. Л. Именные реакции в органической химии. М.: Химия, 1976.

Часть I

ОСНОВЫ СТРОЕНИЯ И РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Глава 1

КЛАССИФИКАЦИЯ И НОМЕНКЛАТУРА ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

В органической химии особенно актуальны вопросы классификации и номенклатуры, так как объектами изучения являются миллионы соединений.

Современная номенклатура должна быть систематической и международной, чтобы специалисты всего мира могли отобразить в названии молекулы структуру соединения и, наоборот, по названию однозначно представить структуру. Кроме того, современная номенклатура должна быть пригодной для компьютерной обработки.

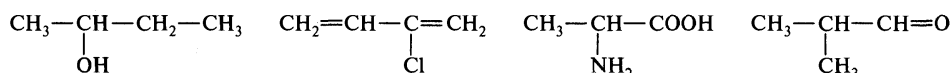
1.1. Классификация

В основу современной классификации органических соединений положены два важнейших признака:

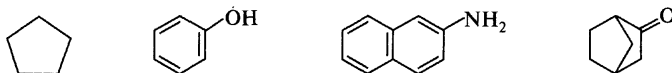
- строение углеродного скелета молекулы;
- наличие в молекуле функциональных групп.

По строению углеродного скелета органические соединения делятся на группы.

Ациклические (алифатические) соединения, в которых цепь атомов углерода может быть неразветвленной или разветвленной:



Карбоциклические соединения, в которых цепь, состоящая только из атомов углерода, замкнута в цикл (кольцо):



Гетероциклические соединения, имеющие в составе циклического скелета, кроме атомов углерода, один или несколько гетероатомов — как правило, атомы азота, кислорода или серы:

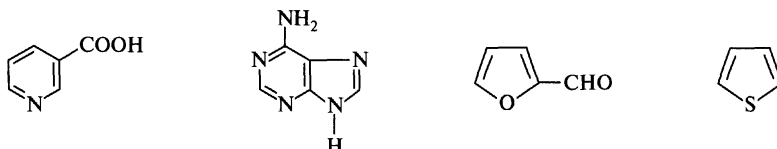


Таблица 1.1. Некоторые функциональные группы и соответствующие классы органических соединений

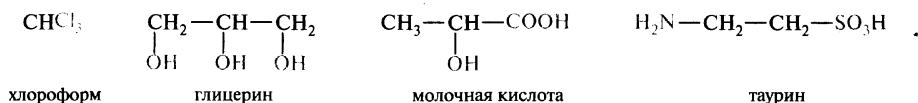
Функциональная группа		Название класса	Общая формула класса*
формула	название		
—	—	Углеводороды	$R-H$
$-F, -Cl, -Br, -I (-Hal)$	Галогены	Галогенопроизводные	$R-Hal$
$-OH$	Гидроксильная	Спирты	$R-OH$
		Фенолы	$Ar-OH$
$-O-$	Окси	Простые эфиры	$R-O-R'$
$-SH$	Меркапто	Тиолы	$R-SH$
$-NH_2$	Амино	Амины (первичные)	$R-NH_2$
$-N \begin{smallmatrix} \nearrow O \\ \searrow O \end{smallmatrix}$	Нитро	Нитросоединения	$R-NO_2$
$>C=O$	Карбонильная	Альдегиды	$R-CH=O$
		Кетоны	$R-CO-R'$
$-C \begin{smallmatrix} \nearrow O \\ \searrow OH \end{smallmatrix}$	Карбоксильная	Карбоновые кислоты	$R-COOH$
$-S \begin{smallmatrix} \nearrow O \\ \searrow OH \end{smallmatrix}$	Сульфо	Сульфоновые кислоты**	$R-SO_3H$

* Символом R принято обозначать любой углеводородный радикал, символом Ar — ароматический радикал.

** Встречается и название «сульфо кислоты».

Родоначальными соединениями в органической химии считаются углеводороды, состоящие только из атомов углерода и водорода. В большинстве своем органические молекулы содержат *функциональные группы*, т. е. атомы или группы атомов, определяющие химические свойства соединения и принадлежность его к определенному классу. В состав функциональной группы обязательно входит гетероатом, хотя иногда к функциональным группам причисляют и углерод-углеродные кратные связи ($C=C$ и $C \equiv C$). Многие такие группы вообще не содержат атом углерода. В зависимости от наличия в молекуле тех или иных функциональных групп органические соединения делятся на классы, важнейшие из которых приведены в табл. 1.1.

Соединения, имеющие в молекуле одну функциональную группу, называются *монофункциональными*; если в молекуле несколько одинаковых функциональных групп, то такие соединения называются *полифункциональными*, например хлороформ, глицерин. *Гетерофункциональные* соединения содержат в молекулах различные функциональные группы. Их можно одновременно отнести к нескольким классам. Например, молочную кислоту можно рассматривать как карбоновую кислоту и как спирт, а таурин — как сульфоновую кислоту и как амин.



Переход от одного класса к другому осуществляется чаще всего с участием функциональных групп без изменения углеродного скелета. Поэтому изучение свойств классов соединений имеет важное значение для понимания общих закономерностей реакционной способности органических веществ. Кроме того, классификационные признаки положены в основу номенклатуры органических соединений.

Исторически первыми были тривиальные названия веществ, которые указывали либо на источник выделения (кофеин, мочеви́на), либо на заметные свойства веществ (глицерин, глюкоза, от греч. *glykys* — сладкий). Широко распространены торговые названия, причем для лекарственных веществ часто в основу такого названия берется фармакологический эффект (анальгин, сарколизин) или отдельные элементы структуры (парацетамол, бромурал). Эти названия удобны своей лаконичностью, но они не дают представления о строении вещества и не могут быть объединены в систему. К тому же некоторые из тривиальных названий со временем выходят из употребления, хотя многие из них прочно вошли в обиход и даже легли в основу систематических названий.

Использование систематической номенклатуры применительно к лекарственным веществам играет важную роль в фармации, поскольку многие лекарства выпускаются под разнообразными торговыми названиями. При переводе же их в систематические можно зачастую убедиться, что действующим началом этих лекарственных средств может оказаться одно и то же вещество. Так, действующим началом парацетамола, как и хорошо известных теперь панадола, тайленола, эффералгана, является один и тот же *n*-гидроксиацетаниlid, нестро́го называемый *n*-ацетаминофенолом. Справочник М. Д. Машковского «Лекарственные средства» (М.: Медицина, 1993) дает более 60 синонимов парацетамола; еще больше их у ацетилсалициловой кислоты.

В ходе развития органической химии возникали различные номенклатурные системы (Женевская, 1892; Льежская, 1930), которые после многократных усовершенствований стали основой современной систематической номенклатуры ИЮПАК (IUPAC — Международный союз теоретической и прикладной химии). Номенклатурные правила ИЮПАК изданы на английском языке и при переводе на русский адаптированы с учетом особенностей русского языка и традиций русской терминологии.

1.2. Общие положения номенклатуры ИЮПАК

Номенклатура органических соединений — это система терминов, обозначающих строение веществ и пространственное расположение атомов в их молекулах.

Прежде чем приступить к изложению принципов номенклатуры, целесообразно условиться о значении некоторых терминов, используемых при построении названий соединений.

Систематическое название — название, полностью составленное из специально созданных или выбранных слогов, например, пентан, тиазол.

Тривиальное название — название, в котором ни один из слогов не используется в систематическом смысле, например, мочеви́на, фуран.

Родоначальное название — та часть названия, от которой по определенным правилам строится название целиком. Например, «этан» дает начало назва-

нию «этанол». Родоначальное название может быть как систематическим (например, «гексан» и от него «гексаналь»), так и тривиальным (например, «бензол» и от него «нитробензол»).

Заместитель — любой атом или группа атомов, замещающие в исходном соединении атом водорода.

Характеристическая группа — этот термин в номенклатуре ИЮПАК практически эквивалентен понятию «функциональная группа», например: аминогруппа — NH_2 , галогены, гидроксильная группа — OH , карбоксильная группа — COOH , карбонильная группа $>\text{C}=\text{O}$, оксогруппа $=\text{O}$, нитрогруппа — NO_2 , цианогруппа — $\text{C}\equiv\text{N}$.

Старшая (главная) группа — характеристическая группа, название которой отражается суффиксом. Никаких других преимуществ старшая группа не имеет.

Умножающие префиксы — приставки *ди-*, *три-*, *тетра-* и т. д., применяемые для обозначения числа одинаковых заместителей или кратных связей.

Локант — цифра или буква, указывающая положение заместителя или кратной связи в родоначальном названии.

Из восьми типов номенклатур в правилах ИЮПАК наиболее универсальной и потому распространенной является заместительная номенклатура. Реже используется радикально-функциональная номенклатура. Эти два типа номенклатур будут рассмотрены более подробно, а остальные будут упоминаться в некоторых частных случаях.

Заместительная номенклатура. Название соединения строится как сложное слово, состоящее из корня (родоначальное название), префиксов и суффикса, характеризующих число и характер заместителей, а также степень ненасыщенности; при необходимости указываются локанты. Ниже приведена схема построения названия органического соединения по заместительной номенклатуре ИЮПАК:



Характеристические группы делятся на два типа. Одни из них обозначаются только в виде префиксов (табл. 1.2), другие могут включаться в название в форме суффиксов или префиксов в зависимости от условно принятого старшинства (табл. 1.3). Если соединение содержит более одного типа характеристических групп, то за старшую принимают ту из них, которая находится выше других в табл. 1.3. Все другие характеристические группы обозначаются префиксами. При необходимости добавляют умножающие префиксы и локанты.

Таблица 1.2. Характеристические группы, обозначаемые в заместительной номенклатуре только префиксами

Класс соединения	Характеристическая группа	Префикс
Галогенопроизводные	—Br, —I, —F, —Cl	бromo-, иодо-, фторо-, хлоро-*
Простые эфиры	—OR	R-окси-
Сульфиды	—SR	R-тио-
Нитросоединения	—NO ₂	нитро-
Нитрозосоединения	—NO	нитрозо-
Азосоединения	—N=N—	азо-

* В русской терминологии конечная буква «о» часто опускается.

Таблица 1.3. Префиксы и суффиксы, применяемые для обозначения важнейших характеристических групп (в порядке падения старшинства)

Класс соединения	Характеристическая группа		
	Формула*	Название	
		префикса	суффикса
Катионы:			
для N ⁺ , O ⁺ , S ⁺		-онио-	-оний
для C ⁺		-ониа-	-илий
Карбоновые кислоты	—COOH	—	-овая кислота
	—COOH	карбокси-	-карбоновая кислота
Сульфоновые кислоты	—SO ₃ H	сульфо-	-сульфоновая кислота
Соли карбоновых кислот	—COOM	—	-оат катиона M ⁺
	—COOM	—	-карбоксилат катиона M ⁺
Ангидриды кислот	—CO—O—CO—	—	-овый ангидрид
Сложные эфиры	—COOR	—	-оат***
	—COOR	R-оксикарбонил-	-карбоксилат***
Галогенангидриды кислот	—COCl	—	-оилхлорид
(на примере хлорангидридов)	—COCl	хлороформил-	-карбонилхлорид
Амиды	—CONH ₂	—	-амид
	—CONH ₂	карбамоил-	-карбоксамид
Нитрилы	—C≡N	—	-нитрил
	—C≡N	циано-	-карбонитрил
Альдегиды	—CH=O	оксо-	-аль
	—CH=O	формил-	-карбальдегид
Кетоны	>C=O	оксо-	-он
Спирты, фенолы	—OH	гидрокси-**	-ол
Тиолы	—SH	меркапто-	-тиол
Амины	—NH ₂	амино-	-амин
Имины	=NH	имино-	-имин

* Атом углерода в группах, отмеченных цветом, включается в состав родоначальной структуры.

** В русской литературе эта группа раньше называлась «окси-».

*** Перед корнем ставится название радикала R.

Радикально-функциональная номенклатура. Для построения названий в основном используются те же принципы, что и в заместительной номенклатуре, с той лишь разницей, что для отражения названия старшей характеристической группы никогда не применяются суффиксы. Вместо этого одним словом

Таблица 1.4. Некоторые названия функциональных классов в радикально-функциональной номенклатуре (в порядке падения старшинства)

Группа	Название функционального класса
X в производных кислот $\text{RCO}-\text{X}$ и RSO_2-X	По группе X: фторид, хлорид, бромид, иодид, цианид, азид и т. д.
$-\text{CN}$, $-\text{NC}$	Цианид, изоцианид
$>\text{C}=\text{O}$	Кетон
$-\text{OH}$	Спирт
$-\text{SH}$	Гидросульфид
$-\text{O}-\text{OH}$	Гидропероксид
$-\text{O}-$	Эфир (простой) или оксид
$-\text{S}-$, $>\text{SO}$, $>\text{SO}_2$	Сульфид, сульфоксид, сульфон
$-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$	Фторид, хлорид, бромид, иодид
$-\text{N}_3$	Азид

отражают название функционального класса (табл. 1.4), а остальную часть названия — соответствующим радикалом. Для двухвалентных характеристических групп указывают оба радикала, связанные с этой группой. Если соединение включает более одного типа характеристических групп, то за название функционального класса принимают такое, которое расположено выше других в табл. 1.4. Все остальные группы обозначаются префиксами.

1.3. Принципы построения систематических названий

Построение названия органического соединения включает следующие этапы (в указанном порядке).

1. Определяют тип номенклатуры, который целесообразно применить к данному конкретному соединению.

2. Определяют старшую характеристическую группу. Именно она обуславливает в дальнейшем выбор родоначальной структуры и ее нумерацию.

3. Определяют родоначальную структуру — главную углеродную цепь или основную циклическую систему, которая должна включать максимальное число старших групп. Главная углеродная цепь для ациклических соединений выбирается по приведенным ниже критериям, при этом каждый последующий критерий вступает в действие лишь тогда, когда предыдущий не приводит к однозначному выбору:

- а) максимальное число старших групп;
- б) максимальное число кратных (двойных и тройных) связей;
- в) максимальная длина цепи;
- г) максимальное число заместителей.

4. Называют родоначальную структуру и старшую характеристическую группу.

5. Определяют и называют заместители.

6. Проводят нумерацию атомов родоначальной структуры так, чтобы старшая группа получила наименьший из возможных номеров. Если выбор нумерации неоднозначен, то применяют правило наименьших локантов — цепь или цикл нумеруют так, чтобы заместители получили наименьшие номера.

Из двух возможных последовательностей локантов наименьшей считается та, в которой первой встретится цифра меньшая, чем в другой последовательности, например, 1,2,7- «меньше», чем 1,3,4-.

7. Объединяют отдельные части названия (пп. 4 и 5) в общее полное название, придерживаясь алфавитного порядка префиксов (умножающие приставки не включаются в алфавитный порядок). Цифры-локанты ставят перед префиксами и после суффиксов, отделяя их от букв дефисами. В английском и других иностранных языках часто используется иной порядок расстановки локантов.

Заместительная номенклатура будет детально рассмотрена для важнейших классов органических соединений. Радикально-функциональная номенклатура будет приведена лишь для тех классов, где она традиционно используется до настоящего времени.

1.3.1. Ациклические углеводороды

Родовое название насыщенных ациклических углеводородов (неразветвленных и разветвленных) — *алканы*. Первые четыре их представителя имеют полусистематические названия — метан, этан, пропан, бутан. Названия последующих членов ряда строятся из корня (главным образом греческие числительные) и суффикса *-ан* (табл. 1.5).

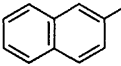
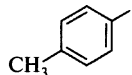
Одновалентные радикалы, производимые от насыщенных неразветвленных углеводородов в результате удаления атома водорода от концевого атома углерода, называют, заменяя суффикс *-ан* в наименовании исходного углеводорода на *-ил*, например, метил CH_3- , пентил $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Для достаточно простых разветвленных радикалов используют такие названия, как изопропил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил (табл. 1.6).

Двухвалентные радикалы, образованные путем удаления двух атомов водорода от одного и того же атома углерода, получают в названии суффикс *-илиден* (кроме названия «метилен» для $\text{CH}_2=$). Если два атома водорода удаляются от двух разных концевых атомов углерода, то такие радикалы называют: этилен, триметилен, тетраметилен и т. д. Исключение составляет пропилен (см. табл. 1.6).

Таблица 1.5 Названия насыщенных неразветвленных углеводородов

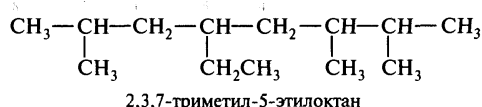
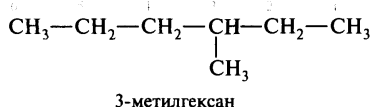
Формула	Название	Формула	Название
CH_4	Метан	$\text{C}_{11}\text{H}_{24}$	Ундекан
C_2H_6	Этан	$\text{C}_{12}\text{H}_{26}$	Додекан
C_3H_8	Пропан	$\text{C}_{13}\text{H}_{28}$	Тридекан
C_4H_{10}	Бутан	$\text{C}_{14}\text{H}_{30}$	Тетрадекан
C_5H_{12}	Пентан	$\text{C}_{16}\text{H}_{34}$	Гексадекан
C_6H_{14}	Гексан	$\text{C}_{18}\text{H}_{38}$	Октадекан
C_7H_{16}	Гептан	$\text{C}_{20}\text{H}_{42}$	Эйкозан
C_8H_{18}	Октан	$\text{C}_{30}\text{H}_{62}$	Триакоктан
C_9H_{20}	Нонан	$\text{C}_{40}\text{H}_{82}$	Тетракоктан
$\text{C}_{10}\text{H}_{22}$	Декан	$\text{C}_{100}\text{H}_{202}$	Гектан

Таблица 1.6. Названия важнейших углеводородных радикалов

Радикал	Название	Радикал	Название
Одновалентные			
CH_3-	Метил	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$	Бензил
CH_3CH_2-	Этил	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2-$	Фенэтил
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$	Пропил	$(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}-$	Тритил
$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	Изопропил		Нафтил (приведен 2-изомер)
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	Бутил	Двухвалентные	
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-$	Изобутил	$-\text{CH}_2-$	Метилен
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$	втор-Бутил	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	Этилен
$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$	трет-Бутил	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}_2$	Этилиден
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	Пентил	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)_2$	Винилиден
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$	Изопентил	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	Триметилен
$(\text{CH}_3)_3\text{CCCH}_2-$	Неопентил	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Пропилиден
$\text{CH}_2=\text{CH}-$	Винил	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$	Пропилен
$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}-$	Пропен-1-ил	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}_2$	Изопропилиден
$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2-$	Аллил		Циклогексилиден
$\text{CH}\equiv\text{C}-$	Этинил	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}_2$	Бензилиден
	Циклопентил		Фенилен (показан орто-изомер)
	Циклогексил		
	Фенил*		
	Толил (приведен пара-изомер)		

* Далее обозначается как C_6H_5 .

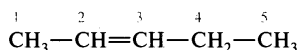
Разветвленные алканы получают названия на основе наиболее длинной углеродной цепи с добавлением префиксов, обозначающих радикалы боковых цепей (см. табл. 1.6). Нумерацию цепи производят таким образом, чтобы локанты заместителей были наименьшими:



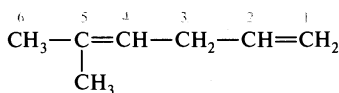
Допускаются несистематические названия для следующих незамещенных углеводородов изостроения: изобутан $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_3$, изопентан $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_3$, неопентан $(\text{CH}_3)_4\text{C}$, изогексан $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

Ненасыщенные ациклические углеводороды, имеющие одну двойную связь, получают родовое название *алкены*. Их названия строятся путем замены

суффикса **-ан** в соответствующем алкане на **-ен**. При наличии двух и более двойных связей применяются суффиксы **-адиен**, **-атриен** и т. д. Углеродную цепь нумеруют таким образом, чтобы двойная связь получила наименьший локант; по тому же принципу производят нумерацию цепи диенов:



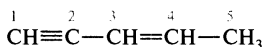
пентен-2



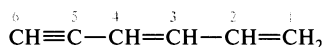
5-метилгексадиен-1,4

Углеводороды, содержащие одну тройную связь, имеют родовое название **алкины**. Наличие тройной связи отражается в названии суффиксом **-ин**. Принципы нумерации аналогичны тем, которые описаны для алкенов.

Ненасыщенные неразветвленные ациклические углеводороды, имеющие как двойные, так и тройные связи, получают суффиксы **-енин**, **-адиенин** и т. д., заменяющие **-ан** в соответствующих алканах. Двойным и тройным связям должны соответствовать наименьшие локанты, даже если иногда суффикс **-ин** получит меньший номер, чем **-ен**. В тех случаях, когда возможны несколько вариантов нумерации, двойные связи должны получить наименьшие номера:



пентен-3-ин-1

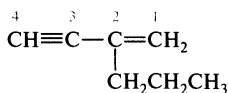


гексадиен-1,3-ин-5

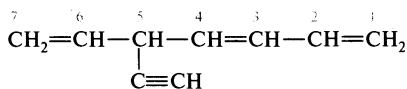
Сохраняются следующие несистематические названия ненасыщенных соединений: этилен $\text{CH}_2=\text{CH}_2$, ацетилен $\text{CH}\equiv\text{CH}$, аллен $\text{CH}_2=\text{C}=\text{CH}_2$, изопрен $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}_2$.

Названия одновалентных радикалов, образованных из ненасыщенных соединений, строятся по тому же принципу, что и для насыщенных. В случае необходимости указывают положение кратных связей. Нумерация всегда начинается с атома углерода со свободной валентностью, например бутен-3-ил $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$.

Разветвленные ненасыщенные ациклические углеводороды получают названия от неразветвленных углеводородов, в цепь которых включено наибольшее число двойных и тройных связей. Если таких вариантов несколько, то выбирают наиболее длинную из цепей, а при равной длине — такую, где больше двойных связей. Нумерацию проводят аналогично неразветвленным соединениям:



2-пропилбутен-1-ин-3

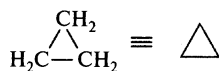


5-этинилгептадиен-1,3,6

1.3.2. Циклические углеводороды

Названия насыщенных моноциклических углеводородов образуются путем добавления префикса **цикло-** к названию ациклического насыщенного неразветвленного углеводорода с тем же числом атомов углерода. Родовое назва-

ние таких углеводородов — *циклоалканы*. При написании циклических структур символы атомов углерода и водорода часто опускаются:



циклопропан



циклопентан

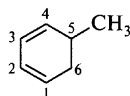


циклогексан

Ненасыщенные циклические углеводороды называют, заменяя суффикс *-ан* в циклоалканах на *-ен*, *-ин*, *-адиен* и т. д. Положение кратных связей указывают по возможности меньшими цифрами:



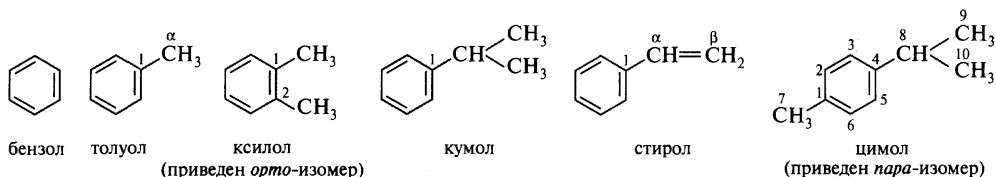
циклогексен



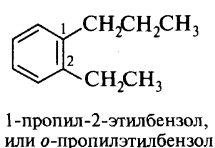
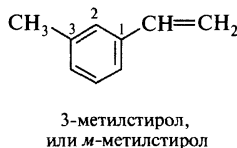
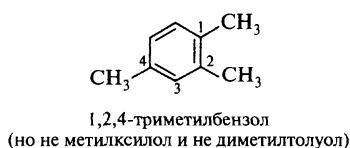
5-метилциклогексадиен-1,3

Одно- и двухвалентные радикалы, образованные из циклических углеводородов, получают названия аналогично радикалам ациклических углеводородов (см. табл. 1.6). Нумерация в таком радикале ведется от атома углерода со свободной валентностью.

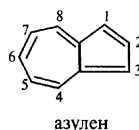
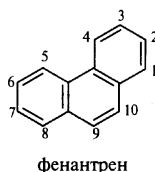
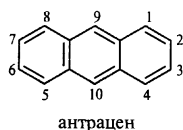
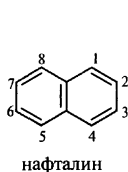
В ряду ароматических углеводородов, родовое название которых — *арены*, для моноциклических соединений сохраняются следующие несистематические названия:



Прочие моноциклические замещенные арены называют как производные бензола или одного из приведенных углеводородов, если только вводимый заместитель не идентичен уже имеющемуся. В последнем случае такое соединение получает название как замещенный бензол. Положения заместителей указывают наименьшими цифрами (направление нумерации не имеет значения), а для дизамещенных соединений в положениях 1,2-, 1,3- и 1,4- можно использовать обозначения *о-* (*орто-*), *м-* (*мета-*) и *п-* (*пара-*) соответственно:

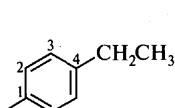


Из более чем 30 родоначальных структур конденсированных аренов наиболее часто встречаются четыре:

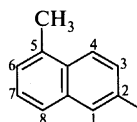


Принцип нумерации в конденсированных системах здесь не рассматривается, поскольку он достаточно сложен. В ряде случаев сохраняется исторически сложившаяся нумерация (например, антрацен и фенантрен).

Одновалентный радикал, образованный из бензола, имеет название «фенил». Радикалы замещенных аренов называют как замещенные фенильные, нафтильные и др. (см. табл. 1.6). В фенильном радикале нумерация ведется всегда от атома углерода со свободной валентностью, а в радикалах конденсированных аренов — с учетом исходной нумерации и, по возможности, присвоения наименьшего номера углероду со свободной валентностью:

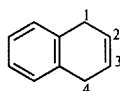


4-этилфенил

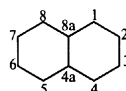


5-метилнафт-2-ил

Конденсированные углеводороды с меньшей степенью ненасыщенности, чем в ароматических системах (частично или полностью гидрированные), получают названия соответствующих ароматических углеводородов с префиксами *дигидро-*, *тетрагидро-* и т. д.; префикс *пергидро-* означает полную насыщенность:



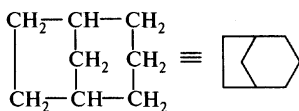
1,4-дигидронафталин

декагидронафталин,
или пергидронафталин

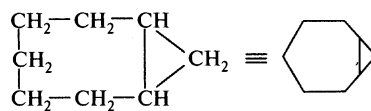
В последнем случае используется *аддитивная (присоединительная) номенклатура*. Часто употребляемые названия «тетралин» (1,2,3,4-тетрагидронафталин) и «декалин» (декагидронафталин) не являются номенклатурными.

Мостиковые бициклические углеводороды. К ним относятся соединения, состоящие только из двух колец, имеющих два или больше общих атомов. Мостиком может быть валентная связь, атом или неразветвленная цепь атомов углерода, соединяющих две части молекулы. Два третичных атома углерода, соединенных мостиком, называются «головами моста».

В случае мостиковой системы к названию углеводорода с открытой цепью, содержащего то же общее число атомов углерода, добавляется префикс *бицикло-*. Число атомов углерода в каждом из трех мостиков, соединяющих головы моста, указывают в квадратных скобках через точку в нисходящем порядке:



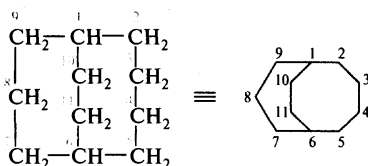
бицикло[3.2.1]октан



бицикло[5.1.0]октан

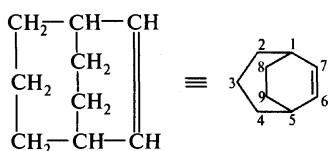
Нумерацию начинают с атома в голове мостика и ведут по наиболее длинному пути ко второй голове мостика. Далее продолжают по наиболее длинному пути из еще нумерованных до первого атома и заканчивают, следуя по

наиболее короткому пути. Иными словами, сначала нумеруют наибольший из циклов, затем — собственно мостик:

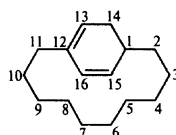


бицикло[4.3.2]ундекан

Ненасыщенные бициклические углеводороды называют в соответствии с общими принципами номенклатуры. В том случае, когда есть выбор, положениям кратных связей дают наименьшие номера, сохраняя фиксированной нумерацию углеродного скелета:

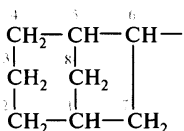


бицикло[3.2.2]нонен-6

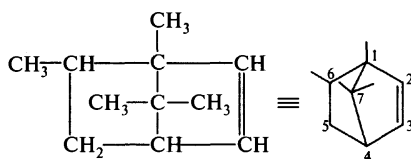


бицикло[10.2.2]гексадекадиен-12,15

Названия радикалов и алкилзамещенных мостиковых углеводородов строятся по тем же правилам:



бицикло[3.2.1]окт-6-ил

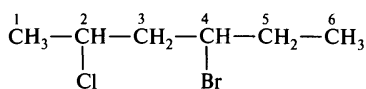


1,6,7,7-тетраметилбицикло[2.2.1]гептен-2

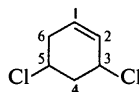
Номенклатура более сложных циклических углеводородов, содержащих три и более колец в мостиковых системах, в настоящем курсе не рассматривается.

1.3.3. Галогенопроизводные

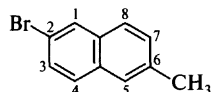
Названия галогенопроизводных углеводородов образуют добавлением префикса *галогено-* (*бромо-*, *хлоро-* и т. д.) к названию родоначального углеводорода. Цепь или цикл нумеруют таким образом, чтобы галоген получил наименьший номер. В ненасыщенных соединениях предпочтение в нумерации отдается кратной связи. В галогенопроизводных конденсированных углеводородов сохраняется нумерация конденсированных систем.



4-бромо-2-хлорогексан



3,5-дихлороциклогексен



2-бромо-6-метилнафталин

Соединения, в которых все атомы водорода замещены на одинаковые атомы галогена, называют, добавляя к наименованию углеводорода префиксы

перфторо-, **перхлоро-** и т. д., например, перхлоропропан $\text{CCl}_3\text{—CCl}_2\text{—CCl}_3$, перфторэтилен $\text{CF}_2=\text{CF}_2$. Сохраняются следующие тривиальные названия: хлороформ CHCl_3 , бромформ CHBr_3 , иодоформ CHI_3 .

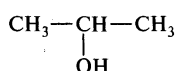
Несложные по структуре галогенопроизводные часто называют по радикально-функциональной номенклатуре, например, изопропилбромид $(\text{CH}_3)_2\text{CHBr}$, бензилхлорид $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$.

1.3.4. Спирты, фенолы и их соли

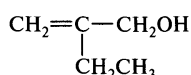
В названиях одноатомных *спиртов* гидроксильная группа, если она является старшей в соединении, обозначается суффиксом **-ол**. В наименовании многоатомных спиртов используются суффиксы **-диол**, **-триол** и т. д. Положение гидроксильной группы определяется локантами, которые должны быть наименьшими (разрешается опускать локант «1», если это не приводит к неясности). Гидроксильную группу, если она не является старшей или находится в боковой цепи, обозначают префиксом **гидрокси-**.



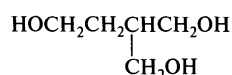
бутанол-1



пропанол-2



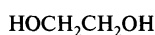
2-этилпропен-2-ол-1



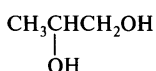
2-(гидроксиметил)бутандиол-1,4

Часто употребляемые названия «изопропанол», «втор-бутанол», «трет-бутанол» неправильны, поскольку не существуют соответствующие углеводороды, к названиям которых можно добавить суффикс **-ол**. В то же время наименование «изопропиловый спирт» допустимо, так как оно соответствует радикально-функциональной номенклатуре, как и названия «аллиловый спирт» для $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{OH}$, «бензиловый спирт» для $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OH}$.

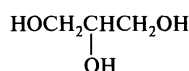
Тривиальные названия сохраняются для ряда многоатомных спиртов и фенолов:



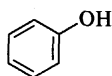
этиленгликоль



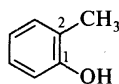
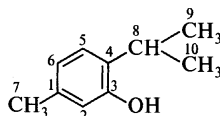
пропиленгликоль



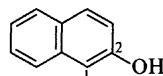
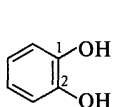
глицерин



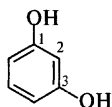
фенол

крезол
(приведен *орто*-изомер)

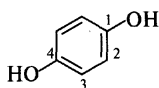
тимол

нафтол
(приведен 2-изомер)

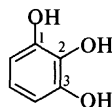
пирокатехин



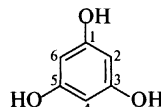
резорцин



гидрохинон

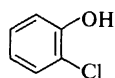


пирогаллол

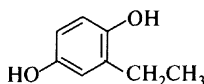


флороглюцин

Эти тривиальные названия используются в качестве родоначальных для замещенных фенолов, если заместитель не имеет старшинства по отношению к гидроксильной группе:



2-хлорофенол



этилгидрохинон

Радикалы $\text{RO}-$ называют, добавляя частицу **-окси-** к названию радикала R , т. е. **алкилокси-**, **арилокси-**. Для простейших радикалов этого типа рекомендуются сокращенные названия: метокси- $\text{CH}_3\text{O}-$, этокси- $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$, изопропокси- $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}-$, бutoкси- $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, *трет*-бутокси- $(\text{CH}_3)_3\text{CO}-$, фенокси- $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}-$.

Соли спиртов и фенолов, состоящие из аниона RO^- и катиона (обычно металл), получают названия, в которых на первом месте стоит наименование аниона, а затем катиона. Анион RO^- называют двумя способами: (а) заменой суффикса **-ол** в названиях спиртов и фенолов на **-олят**, либо (б) как соответствующий радикал $\text{RO}-$ с изменением суффикса **-илокси-** на **-илоксид** (включая указанные выше сокращения):



метанолят натрия (а)
метоксид натрия (б)



пентанолят лития (а)
пентоксид лития (б)

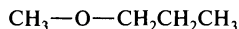


фенолят калия (а)
феноксид калия (б)

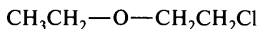
Менее употребительны радикально-функциональные названия солей спиртов, образуемые заменой части названия **-иловый спирт** на суффикс **-илат**, например, этилат натрия $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$, триизопропилат алюминия $[(\text{CH}_3)_2\text{CHO}]_3\text{Al}$.

1.3.5. Простые эфиры

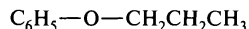
Соединения ROR' имеют родовое название *простые эфиры*. Конкретные названия строятся добавлением префикса, обозначающего радикал $\text{R}'\text{O}-$, к названию углеводорода, соответствующего радикалу R . В качестве исходного соединения выбирается старший компонент:



1-метоксипропан

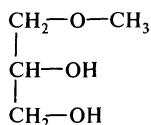
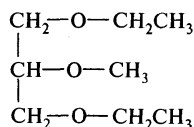


1-хлоро-2-этоксиэтан

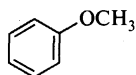


пропоксибензол (цикл старше цепи)

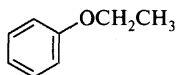
Названия эфиров полигидроксильных соединений можно строить как указанным выше способом (а), так и путем замещения атома водорода в гидроксильной группе, взяв за основу название полигидроксильного соединения (б). В последнем случае после локанта указывается символ *O*- (замещение у атома кислорода).

3-метоксипропандиол-1,2 (а)
1-*O*-метилглицерин (б)2-метокси-1,3-диэтоксипропан (а)
2-*O*-метил-1,3-ди-*O*-этилглицерин (б)

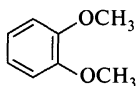
Некоторые эфиры, содержащие ароматический радикал, сохраняют тривиальные названия:



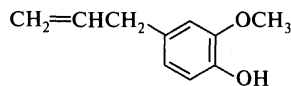
анизол



фенетол

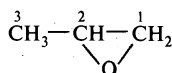


вератрол

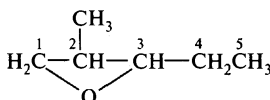


эвгенол

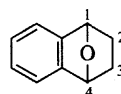
Циклические простые эфиры могут быть названы как гетероциклы; однако в тех случаях, когда желательно сохранить название специфической структуры, для группировки —О— может быть использован префикс **эпокси-** с указанием соответствующих номеров атомов углерода в цепи или цикле:



1,2-эпоксипропан



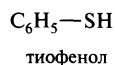
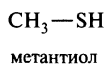
2-метил-1,3-эпоксипентан

1,2,3,4-тетрагидро-
1,4-эпоксинатфалин

Для простых эфиров, чаще чем для других классов соединений, применяется радикально-функциональная номенклатура. В этом случае названия образуют из названий радикалов R и R' в алфавитном порядке, предшествующих слову **эфир**, например, метилэтиловый эфир $\text{CH}_3\text{—O—CH}_2\text{CH}_3$, диизопропиловый эфир $(\text{CH}_3)_2\text{CH—O—CH}(\text{CH}_3)_2$, винилфениловый эфир $\text{C}_6\text{H}_5\text{—O—CH=CH}_2$.

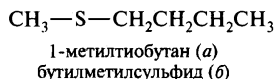
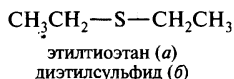
1.3.6. Серосодержащие соединения

Тиолы — родовое название соединений, содержащих группу —SH, непосредственно связанную с атомом углерода (применявшееся ранее родовое название «меркаптаны» исключается). В названии конкретных соединений суффикс **-тиол** добавляется к названию родоначальной структуры, если группа —SH является старшей. При наличии иной старшей группы —SH обозначается префиксом **меркапто-**. В некоторых простых случаях можно применять префикс **тио-** с тривиальными названиями фенолов, чтобы показать замену гидроксильного атома кислорода на атом серы.



Соли тиолов называют аналогично солям гидроксильных соединений: вместо суффикса **-олят** применяют суффикс **-тиолят**, а вместо **-оксид** — суффикс **-сульфид**, например, этантиолят (или этилсульфид) натрия $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SNa}$.

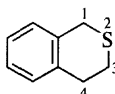
Сульфиды — родовое название соединений RSR' (термин «тиоэфир» не рекомендуется). Конкретные соединения называют подобно простым эфирам: вместо префикса **R-окси-** употребляют префиксы типа **алкилтио-** или **арилтио-** (а); по радикально-функциональной номенклатуре перечисляют радикалы R и R', добавляемые к слову **сульфид**, которое пишется слитно с названиями радикалов (б):



Циклические сульфиды, как и простые эфиры, можно называть от соответствующих гетероциклических соединений. Другой метод названия заключается в использовании префикса *тиа*-, добавляемого к названию карбоциклического соединения с тем же числом атомов в цикле, — это принцип *заменяемой номенклатуры* (не путать с заместительной!):



тиациклопентан



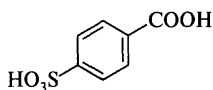
1,2,3,4-тетрагидро-2-тиафталин

Сульфоксиды и сульфоны — родовые названия соединений $R-SO-R'$ и $R-SO_2-R'$ соответственно. В их названиях перечисляются по алфавиту радикалы R и R' , добавляемые к словам *сульфоксид* и *сульфон*, например, диметилсульфоксид $CH_3-SO-CH_3$, фенолэтилсульфон $C_6H_5-SO_2-CH_2CH_3$.

Сульфоновые кислоты — родовое название соединений $R-SO_3H$. Сульфогруппа $-SO_3H$ отражается суффиксом *-сульфовая кислота*, а при наличии более старшей группы — префиксом *сульфо-*:

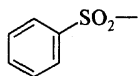
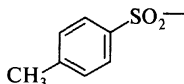
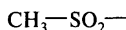
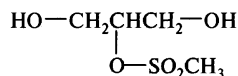


пропан-1-сульфовая кислота



п-сульфобензойная кислота

Радикалы RSO_2- , производимые от сульфоновых кислот путем удаления гидроксильной группы, получают названия *R-сульфонил-* или заменой суффикса *-сульфовая кислота* на *-сульфонил-*. Для некоторых радикалов используются сокращенные названия.

фенилсульфонил,
или бензолсульфонилп-толуолсульфонил
(тозил, только для
пара-изомера)метилсульфонил,
или метансульфонил
(мезил)

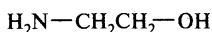
2-О-мезилглицерин

1.3.7. Амины, нитро- и нитрозосоединения

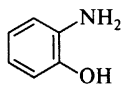
Родовое название *амины* относится к соединениям RNH_2 , $RR'NH$ и $RR'R''N$, которые являются первичными, вторичными и третичными аминами соответственно. В более широком смысле к аминам относятся и соединения, содержащие группу $-NH-$ в цикле.

Названия *первичных аминов* образуются добавлением суффикса *-амин* к названию радикала R (способ *а*) или к названию родоначальной структуры (способ *б*). Так, соединение $CH_3CH_2CH_2NH_2$ будет называться пропиламин (*а*) или пропанамин-1 (*б*). Способ *а* обычно используют для производных простых соединений, а способ *б* — для сложных циклических соединений. В способе *а* применяется принцип замещения атома водорода в молекуле аммиака, который формально является родоначальной структурой. По сути он похож на принцип радикально-функциональной номенклатуры, но в правилах ИЮПАК относится к заместительной.

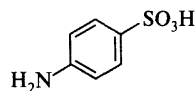
В тех случаях, когда группа $-\text{NH}_2$ не является старшей, она обозначается префиксом **амино-**:



2-аминоэтанол

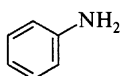


o-аминофенол

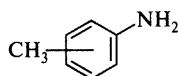


p-аминобензолсульфовая кислота

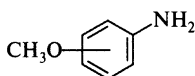
Некоторые амины сохраняют тривиальные названия:



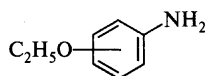
анилин



толуидин (o-, m-, p-)

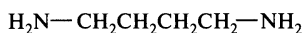
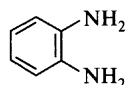


анизидин (o-, m-, p-)

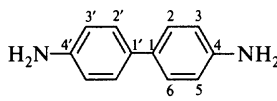


фенетидин (o-, m-, p-)

Первичные диамины и полиамины, в которых все аминогруппы присоединены к алифатической цепи или циклическому ядру, называют путем прибавления суффиксов **-диамин**, **-триамин** и т. д. к названию родоначальной структуры или многовалентного радикала. Тривиальное название «бензидин» сохраняется.

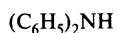
бутандиамин-1,4,
или тетраметилендиамин

o-фенилендиамин



бензидин

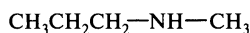
Симметричные *вторичные* и *третичные* амины называют, присоединяя умножающие приставки **ди-** или **три-** к названиям алкильных радикалов с суффиксом **-амин**. Несимметричные соединения получают названия как *N*-замещенные производные первичных аминов, причем за исходный первичный амин принимают соединение с более сложным радикалом:



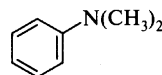
дифениламин



триэтиламин



N-метилпропиламин

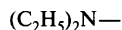


N,N-диметилаанилин

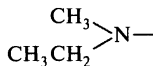
Радикалы аминов $\text{RNH}-$, $\text{R}_2\text{N}-$, $\text{RR}'\text{N}-$ называют как замещенные аминогруппы или к тривиальным названиям аминов добавляют букву **о**:



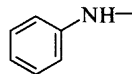
метиламино-



диэтиламино-

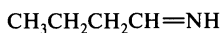
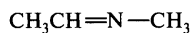


N-метил-N-этиламино-

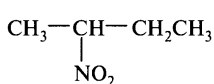


анилино-

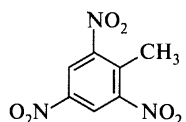
Имины — родовое название соединений $\text{RR}'\text{C}=\text{NH}$. Конкретные соединения называют: добавлением (в зависимости от старшинства имеющихся групп) суффикса **-имин** или префикса **имино-** к родоначальной структуре (способ *а*) или по названию двухвалентного радикала $\text{RR}'\text{C}=\text{}$, добавляемого к суффиксу **-амин** (способ *б*). Основания Шиффа $\text{RR}'\text{C}=\text{NR}''$ называют по способу *б*:

бутанимин-1 (*а*),
бутилиденамин (*б*)N-этилиденметиламин (*б*)

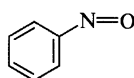
Названия *нитросоединений* образуют только с применением префикса *нитро-*. *Нитрозосоединения* называют аналогично, используя префикс *нитрозо-*.



2-нитробутан



2,4,6-тринитротолуол

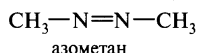


нитрозобензол

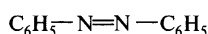
1.3.8. Азосоединения

Используемый в настоящем разделе термин «родоначальная молекула» (не путать с родоначальной структурой!) подразумевает молекулы RH и R'H , производными которых будут азосоединения $\text{R}-\text{N}=\text{N}-\text{R}'$.

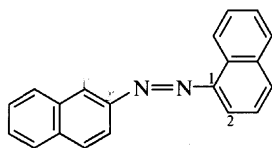
Названия соединений, в которых азогруппа $-\text{N}=\text{N}-$ связывает радикалы, производимые от идентичных родоначальных молекул без заместителей, образуются добавлением префикса *азо-* к названию незамещенной родоначальной молекулы. Заместители обозначаются с помощью префиксов и суффиксов обычным способом. Азогруппа получает наименьшие локанты. Один набор локантов отмечается штрихами:



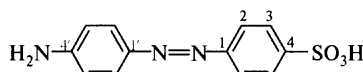
азометан



азобензол

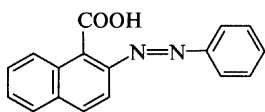


1,2'-азонафталин

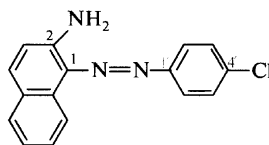


4'-аминоазобензол-4-сульфоновая кислота

В тех случаях, когда азогруппа связывает различные радикалы, в названии азосоединения частицу *азо-* помещают между полными наименованиями родоначальных молекул (замещенных). Если необходимы цифровые указатели для обозначения положения азогруппы, то их помещают между частицей *азо-* и названиями молекул, к которым эти локанты относятся. Первой указывается более сложная родоначальная молекула. Азогруппа получает наименьшие возможные локанты. Все заместители в первом компоненте обозначаются префиксами (за исключением тех, которые включаются в тривиальное или полутривиальное название этого компонента). Локанты в первом компоненте обозначаются цифрами без штрихов, а во втором — со штрихами:



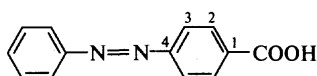
1-карбоксинафталин-2-азобензол



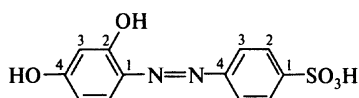
2-аминонафталин-1-азо-(4'-хлоробензол)

Другой способ предложен журналом Американского химического общества «Chemical Abstracts». В названии соединений $\text{RN}=\text{NR}'$ радикал $\text{RN}=\text{N}-$ рассматривают как заместитель в родоначальной молекуле R'H . В качестве R'H выбирают такую молекулу, которая имеет большее число старших характеристических групп. Если их число в обоих компонентах одинаково, то за

R'H принимают более сложную молекулу, а группу $RN=N-$ называют ***R-азо-***. Суффикс должен получить наименьший возможный локант; следующие, насколько возможно, низкие номера должна иметь азогруппа:

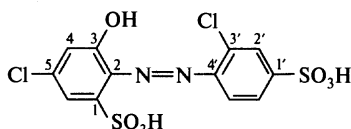


4-фенилазобензойная кислота



4-(2,4-дигидроксифенилазо)бензол-сульфоновая кислота

Если радикалы R и R' образованы из одной и той же незамещенной родоначальной молекулы и несут одинаковое число характеристических групп, обозначаемых суффиксами, то названию незамещенного азосоединения предшествует префикс ***азоди-***, а перед ним перечисляются префиксы других заместителей. Суффикс, а за ним азогруппа должны иметь по возможности меньшие локанты. Как и в первом способе, используются цифровые указатели со штрихами и без них:

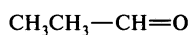


3-гидрокс-3',5-дихлоро-2,4'-азодибензолсульфоновая кислота

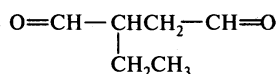
Названия солей диазония приведены в разделе 1.3.12.

1.3.9. Альдегиды, кетоны, ацетали

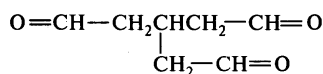
Родовое название ***альдегиды*** имеют соединения, у которых группа $-CH=O$ присоединена к атому углерода. В названиях ациклических альдегидов группа $-CHO$, если она является старшей и находится в главной цепи, обозначается суффиксом ***-аль***. Нумерация ведется в этом случае от нее, поэтому локант «1» опускается. Диальдегиды называют путем добавления суффикса ***-диаль*** к названию родоначальной структуры. Если группа $-CHO$ не является старшей или находится не в главной цепи, то используют префикс ***формил-***.



пропаналь

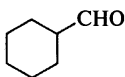


этилбутандиаль

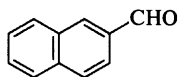


3-(формилметил)пентандиаль

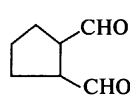
Названия циклических альдегидов, в которых группа $-CHO$ как старшая связана с циклом, строятся добавлением суффикса ***-карбальдегид*** к названию циклической системы:



циклогексан-карбальдегид

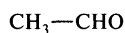


нафталин-2-карбальдегид

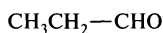
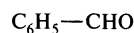


циклопентан-1,2-дикарбальдегид

Если соответствующая альдегиду карбоновая кислота имеет тривиальное название (1.3.10), то из него может быть образовано и тривиальное название альдегида:

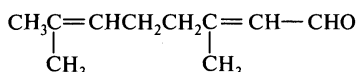


ацетальдегид

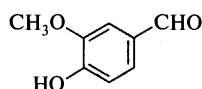
пропионовый
альдегидакриловый альдегид
(предпочтительнее, чем «акролеин»)

бензальдегид

Сохраняются следующие тривиальные названия:

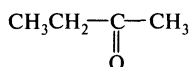


цитраль



ванилин

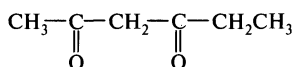
Родовое название *кетоны* имеют соединения, содержащие карбонильную группу >C=O , связанную с двумя атомами углерода (оксогруппой называется фрагмент =O). Кетоны называют, используя суффикс *-он*, если нет более старшей группы. В ее присутствии используется префикс *оксо-*.



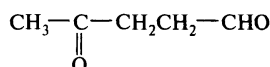
бутанон



циклогексанон



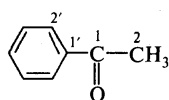
гексанион-2,4



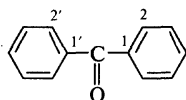
4-оксопентаналь

Сохраняется тривиальное название «ацетон» для CH_3COCH_3 .

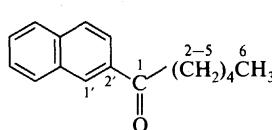
Кетоны Ar—CO—R , в которых карбонильная группа присоединена к бензольному или нафталиновому ядру, называют, заменяя частицу *-ил* в названии ацильного радикала R—CO— (табл. 1.7) на суффиксы *-офенон* и *-онафтон* соответственно:



ацетофенон

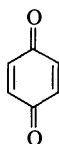


бензофенон

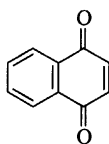


2'-гексанафтон

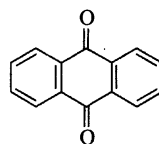
Дикетоны, производимые от ароматических соединений заменой двух фрагментов —CH= на группы >C=O с последующей перегруппировкой двойных связей, называют, добавляя суффикс *-хинон* к названию ароматического соединения (иногда это название подвергают модификации):



п-бензохинон



нафтохинон-1,4

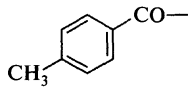
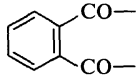
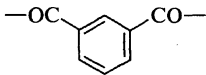
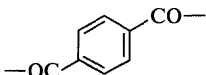
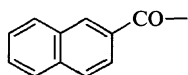


антрахинон-9,10

Производные альдегидов и кетонов — *ацетали*, содержащие группу >C(OR)(OR') , называют либо как диалкоксипроизводные соответствующих углеводов (*а*), либо описательным способом с перечислением радикалов *R*

Таблица 1.7. Названия некоторых кислот и их ацильных радикалов

Название кислоты		Ацильный радикал	
систематическое	тривиальное	тривиальное название	формула
Насыщенные алифатические монокарбоновые кислоты			
Метановая	Муравьиная (formic)*	Формил	HCO—
Этановая	Уксусная (acetic)*	Ацетил	CH ₃ CO—
Пропановая	Пропионовая	Пропионил	CH ₃ CH ₂ CO—
Бутановая	Масляная (butyric)*	Бутирил	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CO—
2-Метилпропановая	Изомасляная (isobutyric)*	Изобутирил	(CH ₃) ₂ CHCO—
Пентановая	Валериановая	Валерил	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO—
3-Метилбутановая	Изовалериановая**	Изовалерил	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CO—
Додекановая	Лауриновая**	Лауроил	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO—
Тетрадекановая	Миристиновая**	Миристоил	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO—
Гексадекановая	Пальмитиновая**	Пальмитоил	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO—
Октадекановая	Стеариновая**	Стеароил	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO—
Эйкозановая	Арахидиновая**	Арахидоил	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO—
Насыщенные алифатические дикарбоновые кислоты			
Этандиовая	Щавелевая (oxalic)*	Оксалил	—CO—CO—
Пропандиовая	Малоновая	Малонил	—COCH ₂ CO—
Бутандиовая	Янтарная (succinic)*	Сукцинил	—CO(CH ₂) ₂ CO—
Пентандиовая	Глутаровая	Глутарил	—CO(CH ₂) ₃ CO—
Гександиовая	Адипиновая	Адилоил	—CO(CH ₂) ₄ CO—
Ненасыщенные алифатические кислоты			
Пропеновая	Акриловая	Акрилоил	CH ₂ =CHCO—
2-Метилпропеновая	Метакриловая	Метакрилоил	CH ₂ =C(CH ₃)CO—
(E)-Бутен-2-овая	Кроотоновая	Кроотоил	CH ₃ CH=CHCO—
(Z)-Бутен-2-овая	Изокроотоновая	Изокроотоил	CH ₃ CH=CHCO—

(Z)-Октадецен-9-овая	Олеиновая	Олеоил	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CO}-$
(E)-Октадецен-9-овая	Элаидиновая**	Элаидоил	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CO}-$
(Z,Z)-Октадекадиен-9,12-овая	Линолевая**	Линолеоил	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH})_2(\text{CH}_2)_7\text{CO}-$
(Z,Z,Z)-Октадекатриен-9,12,15-овая	Линоленовая**	Линоленоил	$\text{CH}_3(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH})_3(\text{CH}_2)_7\text{CO}-$
(Z,Z,Z,Z)-Эйкозатетраен-5,8,11,14-овая	Арахидиновая**	Арахидоноил	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH})_4(\text{CH}_2)_3\text{CO}-$
(E)-Бутендиовая	Фумаровая	Фумароил	$-\text{COCH}=\text{CHCO}-$
(Z)-Бутендиовая	Малеиновая	Малеоил	$-\text{COCH}=\text{CHCO}-$
Карбоциклические карбоновые кислоты			
Бензолкарбоновая	Бензойная	Бензоил	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}-$
Метилбензолкарбоновая	Толуиловая	Толуоил (приведен <i>пара</i> -изомер)	
Бензол-1,2-дикарбоновая	Фталевая	Фталоил	
Бензол-1,3-дикарбоновая	Изофталевая	Изофталоил	
Бензол-1,4-дикарбоновая	Терефталевая	Терафталоил	
Нафталинкарбоновая	Нафтойная	Нафтоил (приведен 2-изомер)	
(E)-3-Фенилпропеновая	Коричная (cinnamic)*	Циннамоил	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCO}-$
2-Фенилпропеновая	Атроповая	Атропоил	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CO}-$

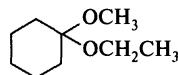
* Когда корень тривиального русского названия резко отличается от корня английского названия, в скобках приводится английское тривиальное название кислоты (пришедшее из латинского языка), чтобы было понятным происхождение названия ацильного радикала.

** Для производных кислот и их радикалов, образованных путем замещения при атоме углерода, рекомендуется применять систематические названия.

и R' перед словом **ацеталь** и далее — название альдегида или кетона в родительном падеже (б):



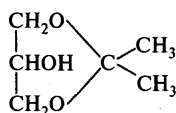
1,1-диэтоксипропан (а)
диэтилацеталь пропионового альдегида (б)



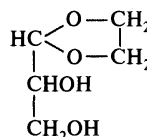
1-метокси-1-этоксикиклогексан (а)
метилэтилацеталь циклогексанола (б)

Название **кеталь**, ранее использовавшееся для соответствующих производных кетонов, исключено из употребления.

Циклические ацетали, в которых оба ацетальных атома кислорода являются частью циклической системы, могут быть названы как алкиленовые или алкилиденные производные соответствующего многоатомного спирта (а), либо как алкиленовые ацетали соответствующего альдегида или кетона (б), особенно когда название спирта или карбонильного соединения определяет стереохимию соединения:

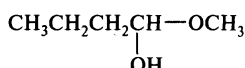


1,3-О-изопропилиденглицерин (а)



этиленацеталь глициринового альдегида (б)

Производные альдегидов и кетонов, содержащие группу $>\text{C}(\text{OH})(\text{OR})$, называют как алкоксипроизводные спиртов:

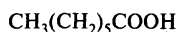


1-метоксипропанол-1

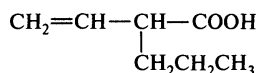
Название **полуацеталь** используется только как родовое, а не номенклатурное.

1.3.10. Карбоновые кислоты

Алифатические карбоновые кислоты называют прибавлением суффикса **-овая кислота** к названию родоначального углеводорода с тем же числом атомов углерода. Названия дикарбоновых кислот включают суффикс **-диовая кислота**. Нумерация всегда начинается от атома углерода карбоксильной группы, поэтому ее локант опускается:



гептановая кислота



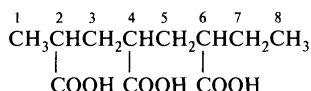
2-пропилбутен-3-овая кислота



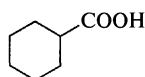
октандиовая кислота

Менее предпочтительны названия моно- и дикарбоновых кислот, в которых группа $-\text{COOH}$ выступает как заместитель, обозначаемый суффиксом **-карбоновая кислота**. Однако этот принцип рекомендуется для кислот, содержащих более двух карбоксильных групп, присоединенных к неразветвленной цепи. При этом атомы углерода карбоксильных групп не нумеруются. Тот же

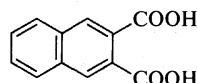
суффикс как единственно возможный используется в названиях кислот циклического ряда, где атом углерода карбоксильной группы не может быть включенным в цикл.



октан-2,4,6-трикарбоновая кислота



циклогексанкарбоновая кислота



нафталин-2,3-дикарбоновая кислота

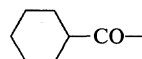
Ацильные радикалы монокарбоновых кислот, образующиеся после удаления гидроксильной группы от карбоксильной, называют, заменяя суффикс **-овая кислота** на **-оил**. Ацильные радикалы дикарбоновых кислот, полученные удалением обеих гидроксильных групп, получают суффикс **-диоил**. Для кислот с суффиксом **-карбоновая кислота** ацильные радикалы RCO— называют **R-карбонил-**:



гептаноил



пентен-2-диоил



циклогексилкарбонил

Для многих алифатических и карбоциклических карбоновых кислот сохранены тривиальные названия (см. табл. 1.7), которые обычно предпочтительнее систематических.

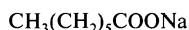
Кислоты, содержащие группу —C(O)OON, называются **пероксикислотами**. В индивидуальных названиях префикс **перокси-** помещают перед названием соответствующей карбоновой кислоты (тривиальным или с суффиксом **-овая кислота**); в названиях с суффиксом **-карбоновая кислота** частицу **перокси-** помещают перед этим суффиксом. Однако для наиболее распространенных пероксикислот сохраняются укоренившиеся названия: перуксусная кислота $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{OON}$ и пербензойная кислота $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{O})\text{OON}$ (в русской терминологии они называются также надуксусной и надбензойной кислотами соответственно).

1.3.11. Производные карбоновых кислот

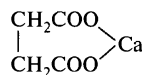
Нейтральные **соли** карбоновых кислот называют, перечисляя названия аниона кислоты и катиона (в родительном падеже). Названия анионов кислот, в свою очередь, образуются заменой суффикса **-ил** в названии ацильного радикала на **-ат**. Анион, полученный из названия кислоты с суффиксом **-карбоновая кислота**, называется **R-карбоксилат**.



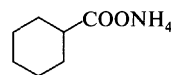
ацетат калия



гептаноат натрия



сукцинат кальция

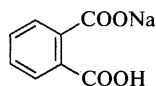


циклогексанкарбоксилат аммония

Кислые соли дикарбоновых кислот называют аналогично нейтральным. Наличие иона водорода обозначают префиксом **гидро-** перед названием аниона:

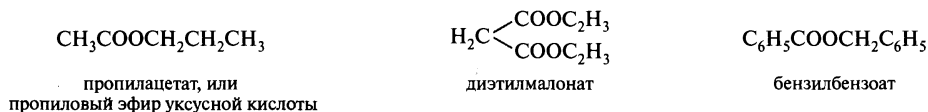


гидрогептандиоат калия

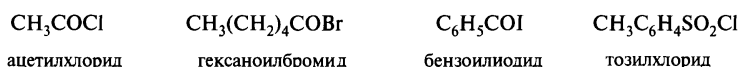


гидрофталат натрия

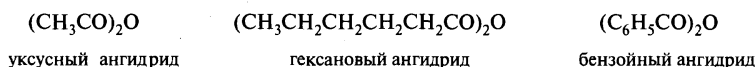
Сложные эфиры карбоновых кислот (а также сульфоновых кислот) называют аналогично солям, только вместо названия катиона употребляют название соответствующего алкила или арила, которое помещается перед названием аниона и пишется с ним слитно. Наличие сложноэфирной группы —COOR также можно отразить описательным способом, например, «R-овый эфир (такой-то) кислоты» (такой способ менее предпочтителен ввиду его громоздкости):



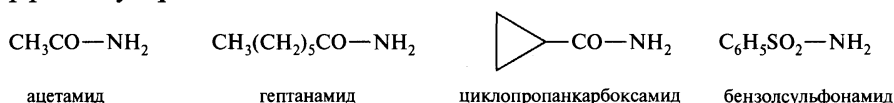
Названия *галогенангидридов* карбоновых кислот RCOX (а также сульфоновых кислот RSO_2X) образуют, помещая название галогенида после названия ацильного радикала:



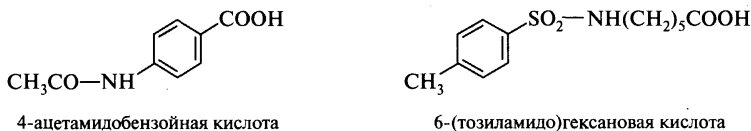
Названия симметричных *ангидридов* кислот происходят от названий соответствующих кислот с заменой слова *кислота* на *ангидрид*:



Соединения, содержащие одну, две или три ацильные группы, присоединенные к атому азота, носят родовое название *амиды* (соответственно первичные, вторичные и третичные). Названия первичных амидов с незамещенной группой —NH₂ производят от названий соответствующих ацильных радикалов заменой суффикса *-ил* (или *-ил*) на *-амид*. Амиды, образованные от кислот с суффиксом *-карбоновая кислота*, получают суффикс *-карбоксамид*. Амиды сульфоновых кислот также называют по соответствующим кислотам, используя суффикс *-сульфонамид*.



Названия радикалов RCO—NH— (как и $\text{RSO}_2\text{—NH—}$) образуют от названий амидов, изменяя суффикс *-амид* на *-амидо-*. Они применяются в том случае, если в остальной части молекулы имеется более старшая группа или замещение происходит в более сложной структуре, чем радикал R:

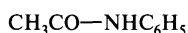


В названиях N-замещенных первичных амидов RCO—NHR' и RCO—NR'R'' (а также подобных сульфонамидов) названия радикалов R' и R'' указывают перед названием амида с символом N-:

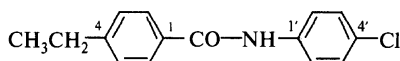


Амиды такого типа часто называют вторичными и третичными амидами, что правилами ИЮПАК не рекомендуется.

N-Фенилзамещенные амиды получают в названиях суффикс **-анилид**. Положение заместителей в остатке анилина указывается цифрами со штрихами:

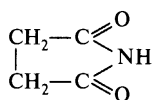


ацетанилид

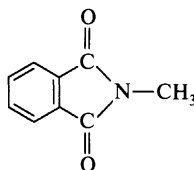


4'-хлоро-4-этилбензанилид

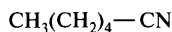
Имиды — родовое название соединений, в которых к атому азота присоединены две ацильные группы дикарбоновой кислоты; фактически это циклические вторичные амиды. В простейших случаях названия имидов строят аналогично названиям амидов, используя суффикс **-имид**:



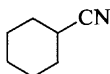
сукцинимид

*N*-метилфталимид

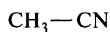
Соединения, содержащие группу $-\text{C}\equiv\text{N}$, имеют родовое название **нитрилы**. Их названия формируют, добавляя суффикс **-нитрил** к названию родоначального углеводорода с тем же числом атомов углерода. Названия соединений RCN , которые могут рассматриваться как производные кислот RCOOH , образуют заменой суффикса **-карбоновая кислота** на **-карбонитрил**. Если кислота RCOOH имеет тривиальное название, то название произведенного от нее нитрила образуется путем замены суффикса **-оил** (или **-ил**) ацильного радикала на **-онитрил** (буква **о** вставляется между двумя согласными для благозвучия). При наличии более старшей группы в молекуле нитрила группа $-\text{CN}$ обозначается префиксом **циано-**.



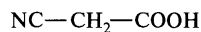
гексанонитрил



циклогексанкарбонитрил



ацетонитрил



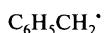
цианоуксусная кислота

1.3.12. Свободные радикалы, катионы, анионы

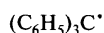
Свободные радикалы называют так же, как и радикалы, представляющие собой структурные единицы молекул. Если название радикала заканчивается на **-и-** (например, метокси- $\text{CH}_3\text{O}-$), то для свободного радикала оно заканчивается на **-ил**:



метил



бензил



тринил

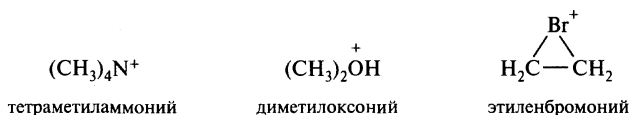


метоксил

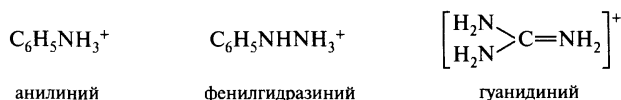
Радикал $\cdot\text{CH}_2$ и продукты его замещения имеют родовое название **карбены**.

Если положительный заряд в органическом **катионе** возникает в результате фиксации протона на гетероатоме, не входящем в цикл, то катион получает

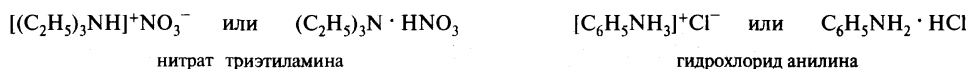
название как продукт замещения исходного ониевого иона: аммония H_4N^+ , оксония H_3O^+ , сульфония H_3S^+ , бромония H_2Br^+ . Когда катион галогена является частью цикла, остальная часть цикла может быть названа как двухвалентный радикал.



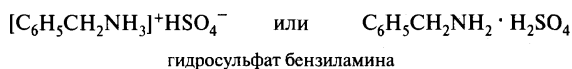
Катионы, образованные протонированием соединений, названия которых не оканчиваются словами **-амин**, **-оксид**, **-сульфид**, называют добавлением суффикса **-ий** к названию нейтрального соединения:



Менее предпочтительны названия солей аминов, построенные по типу неорганических солей, а именно перечислением названий аниона и основания (в родительном падеже):

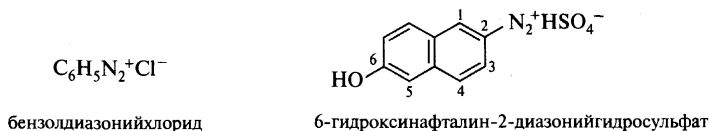


Заметим, что соли галогеноводородных кислот называются гидрогалогенидами (а не галогенидами, как в номенклатуре неорганических соединений), в то время как в названии анионов других кислот префикс **гидро-** используется только для кислых солей:



Этот способ, однако, широко применяется для солей сложных по структуре оснований (см. 1.3.13), а также в тех случаях, когда место фиксации протона в молекуле основания неочевидно.

Названия **солей диазония** RN_2^+X^- образуют, добавляя суффикс **-дiazоний** к названию исходного соединения RN , после чего следует название аниона X^- :



Родовое название ионов с положительным зарядом на атоме углерода — **карбокатионы***. Если образование катиона можно рассматривать как потерю электрона атомом со свободной валентностью, то его название может быть сформировано: (а) добавлением слова **-катион** к названию радикала или (б)

* Из последней редакции правил ИЮПАК (1971, русский перевод — 1979) это название исключено, однако оно до сих пор широко употребляется, по-видимому, за неимением другого родового названия.

заменой суффикса **-ил** в названии радикала на **-илий**. Способ *а* применяется для изолированных частиц, способ *б* — для солей:



этил-катион (*а*),
этилий (*б*)

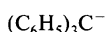


циклогептатриенилий (*б*)
(сокращенно — тропилий)

Названия органических **анионов**, образованных удалением протона от функциональных групп спиртов, фенолов, тиолов, карбоновых кислот, обсуждались в соответствующих разделах этой главы. Родовое название анионов, образующихся при удалении протона от атома углерода, — **карбанионы**. Конкретные анионы получают названия путем добавления суффикса **-ид** к наименованию исходного соединения:



бутанид



трифенилметанид



циклопентадиенид

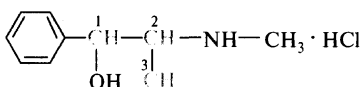
Исключение составляют металлические производные ацетилена — **ацетилиды** (в русской терминологии более распространено название **ацетилениды**). Сохраняются такие общеупотребительные названия, как бутиллитий $\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$ и фенилнатрий $\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}$.

1.4. Примеры использования заместительной номенклатуры

1.4.1. Построение названия

На основании предложенной ранее схемы (см. 1.2) ниже показано, как строятся систематические названия известных в фармации соединений, имеющих укоренившиеся тривиальные или торговые названия. В качестве примера приведены эфедрин, лимонная кислота, лидокаин и сарколизин.

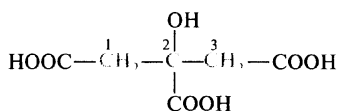
В молекуле **эфедрина** старшей характеристической группой является гидроксильная; в качестве родоначальной структуры выбирается цепь из трех атомов углерода — пропан.



эфедрин

Нестаршие заместители отражаются префиксами **фенил-** и **метиламино-** с локантами соответственно 1 и 2. Полное название строится как для соли амина: гидрохлорид 2-метиламино-1-фенилпропанола-1. Поскольку в приведенной структурной формуле не указана стереохимия асимметрических центров, то это также не отражено и в названии.

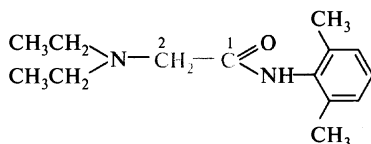
В молекуле **лимонной кислоты** содержатся три старшие характеристические группы — все карбоксильные. Родоначальной структурой, включающей эти три группы, будет пропан (а не пентан: хотя и более длинная цепь, но только с двумя старшими группами).



лимонная кислота

Для группы $-\text{COOH}$, атом углерода которой не является частью родоначальной структуры, в названии используется суффикс *-карбоновая кислота*, и в нумерацию родоначальной структуры эти атомы углерода не включаются. С учетом заместителя — гидроксильной группы — полное название лимонной кислоты: 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоновая кислота.

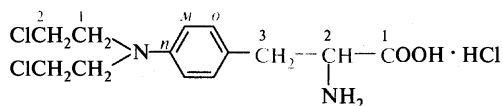
В молекуле **лидокаина** из двух функциональных групп — третичной аминогруппы и амидной — старшей является последняя, поэтому родоначальной структурой будет этан, куда входит амидная группа со своим атомом углерода.



лидокаин

Без заместителей у атомов N и C-2 соединение называлось бы ацетамидом. В названии *N*-фенилзамещенных амидов используется суффикс *-аниlid*. Заместитель у C-2 получает префикс *диэтиламино-*. С учетом заместителей в бензольном кольце (локанты со штрихами) полное название соединения будет: 2',6'-диметил-2-(диэтиламино)ацетаниlid.

В молекуле противоопухолевого средства **сарколизина** родоначальной структурой является пропан, так как в эту цепь входит старшая характеристическая группа — карбоксильная.



сарколизин

К атому C-3 присоединен заместитель — фенил, в котором в *пара*-положении находится группа $(\text{ClCH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}-$, называемая ди(2-хлорэтил)амино-. В целом заместитель у C-3 получит название — *n*-[ди(2-хлорэтил)амино]фенил-. С учетом всех заместителей и солеобразной структуры систематическое название сарколизина: гидрохлорид 2-амино-3-[*n*-[ди(2-хлорэтил)амино]фенил]пропановой кислоты.

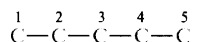
Следует обратить внимание на то, что правильное использование скобок в названии позволяет четко определить принадлежность локантов к тем или иным префиксам. Приведенное название может быть упрощено, если для 2-амино-3-фенилпропановой кислоты — части всей структуры — употребить тривиальное название «фенилаланин», принятое номенклатурой ИЮПАК для природных аминокислот. Следовательно, сарколизин может быть назван и так: гидрохлорид *n*-[ди(2-хлорэтил)амино]фенилаланина.

1.4.2. Построение структуры

Обратная задача — изображение структуры по систематическому названию — обычно более легкая. Сначала создается родоначальная структура — открытая цепь или цикл, затем нумеруются атомы углерода и расставляются заместители. В заключение дописываются атомы водорода с условием, чтобы каждый атом углерода оказался четырехвалентным. В качестве примера

приводится построение формулы **2-аминопентандиовой кислоты** (тривиальное название — глутаминовая кислота):

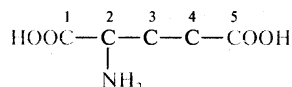
Главная углеродная цепь и нумерация:



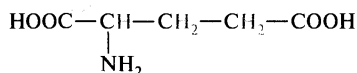
Расстановка заместителей — 2 группы

—COOH (-диовая кислота)

и группа —NH₂ у атома С-2:



Дополнение атомами водорода:



* * *

Материал, изложенный в настоящей главе, содержит наиболее важные положения номенклатуры органических соединений. В последующих главах при изучении конкретных классов эти положения будут наполняться фактическим материалом. Следует помнить, что к общим принципам номенклатуры необходимо постоянно возвращаться и применять их для правильного построения названий представителей различных классов органических соединений.

Глава 2

ХИМИЧЕСКИЕ СВЯЗИ И ВЗАИМНОЕ ВЛИЯНИЕ АТОМОВ В ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЯХ

Молекулы органических соединений представляют собой совокупность атомов, связанных в определенной последовательности химическими связями. Реакционная способность соединений обусловлена типом химических связей, природой связываемых атомов и их взаимным влиянием в молекуле.

Химическая связь — совокупность взаимодействий между электронами и ядрами, приводящих к соединению атомов в молекулу.

Строгое рассмотрение понятия химической связи базируется на принципах квантовой механики. Фундаментальный принцип квантовой механики гласит, что электроны ведут себя как волны и движение электрона можно описать с помощью волновой функции $\psi(x, y, z)$ как функции координат x, y, z . Математическая модель электронов в атоме известна как уравнение Шрёдингера:

$$\nabla^2\psi + 8\pi^2m/h^2(E - E_{\text{п}})\psi = 0,$$

где ∇^2 — оператор Лапласа (сумма трех вторых производных по координатам x, y, z); ψ — волновая функция электрона; m — масса электрона; h — постоянная Планка; E — полная энергия системы; $E_{\text{п}}$ — потенциальная энергия.

Решение дифференциального уравнения Шрёдингера позволяет получить характеристику энергетических уровней и соответствующие волновые функции, описывающие движение электронов в атоме. Вероятность нахождения

электронов в данном элементарном объеме dt выражается квадратом модуля волновой функции $|\psi|^2 dt$.

Физически волновая функция ψ является амплитудой стоячей волны, ее знак может быть положительным или отрицательным. Квадрат модуля волновой функции всегда положительный. Он соответствует плотности электронного облака в данном объеме. Графические трехмерные изображения электронной плотности называются орбиталями, являющимися, по существу, изображениями граничной поверхности, внутри которой электрон присутствует с вероятностью 95%.

Атомной орбиталью (АО) называется область пространства, в котором вероятность нахождения электрона максимальна.

Состояние электрона в атоме оценивается с помощью квантовых чисел, которые характеризуют энергетический уровень, форму и пространственную направленность орбитали. Для объяснения строения электронных оболочек атомов привлекаются три основных положения: принцип Паули, правило Гунда и принцип минимума энергии, детально изучаемые в курсе общей химии. В дальнейшем будут использоваться также знакомые из курса общей химии представления о форме s - и p -АО.

Атомы и молекулы являются типичными примерами квантово-механических систем. При сближении атомов происходит перекрывание их АО. Молекула описывается распределением электронов между наборами молекулярных орбиталей (МО) с дискретной энергией. В случае сложных молекул органических соединений приходится прибегать к ряду допущений и приближений, создающих в свою очередь разнообразие подходов квантовой химии. Обстоятельное рассмотрение вопросов применения квантово-механической теории в органической химии можно найти в специальной литературе. Далее будет обращать внимание на сущность информации о строении и реакционной способности органических соединений, получаемой с помощью теоретических представлений квантовой химии.

2.1. Локализованная химическая связь

Локализованная связь — это химическая связь, электроны которой поделены между ядрами двух атомов.

Для органических соединений характерны ковалентные σ - и π -связи.

Ковалентная связь — это химическая связь, образованная за счет обобществления электронов связываемых атомов.

2.1.1. Ковалентные σ - и π -связи

Ковалентная связь образуется в результате перекрывания двух АО с образованием молекулярной орбитали, занимаемой двумя электронами. Представление о том, что химические связи могут быть результатом совместного владения парой электронов двумя атомами, было выдвинуто Г. Льюисом (1916) и развито В. Гайтлером и Ф. Лондоном (1927). В дальнейшем Л. Полинг ввел чрезвычайно полезные для понимания ковалентной связи понятия *направленной валентности* и *гибридизации орбиталей*.

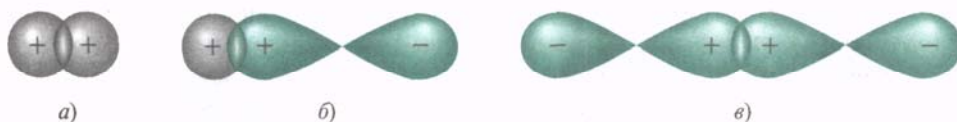


Рис. 2.1. Схема образования σ -связей путем перекрывания двух s -АО (а), s - и p -АО (б) и двух p -АО (в)

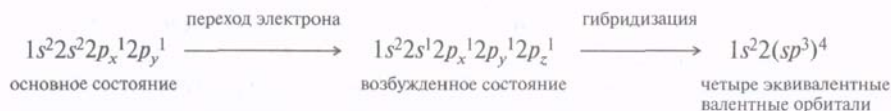
Согласно понятию направленной валентности, связь атомов осуществляется в том направлении, при котором обеспечивается максимальное перекрывание орбиталей. Чем лучше перекрывание, тем прочнее должна быть связь, и только при максимальном перекрывании достигается минимум энергии системы.

При образовании ковалентных связей посредством перекрывания p -орбиталей доли p -орбиталей помечают знаками «+» и «-» (рис. 2.1), но эти математические знаки не нужно соотносить с положительным или отрицательным зарядами. Обе доли p -электронного облака несут отрицательный заряд, но волновая функция ψ всегда имеет противоположные знаки по обе стороны узла орбитали. Перекрываются орбитальные доли одинакового знака. Так, связывание происходит только при перекрывании положительной доли p -орбитали с положительной долей другой p -орбитали. Типы перекрывания орбиталей могут характеризоваться цилиндрической симметрией относительно межъядерной оси (см. рис. 2.1), что отвечает понятию σ -связи.

σ -Связь — это одинарная ковалентная связь, образованная при перекрывании АО по прямой (оси), соединяющей ядра двух связываемых атомов с максимальным перекрыванием на этой прямой.

Согласно понятию гибридизации, четыре валентные орбитали атома углерода $2s$, $2p_x$, $2p_y$, $2p_z$ могут быть заменены набором из определенного числа эквивалентных гибридных орбиталей. Следует помнить, что гибридизация — это не физическое явление, а чисто математический прием. В зависимости от комбинации гибридных и негибридизованных орбиталей атом углерода может находиться в состоянии sp^3 -, sp^2 - или sp -гибридизации.

Представление об sp^3 -гибридизации атома углерода можно описать следующим образом:



Для перехода электрона с $2s$ - на $2p$ -орбиталь требуется небольшое количество энергии, которое легко компенсируется энергией, высвобождаемой при образовании двух дополнительных связей.

Опираясь на понятие гибридизации, можно объяснить равноценность всех четырех химических связей в метане. Кроме того, гибридные орбитали способны к лучшему перекрыванию. Если принять относительную эффективность перекрывания s -АО за единицу, то, согласно расчетным данным, эффективность перекрывания других орбиталей возрастает в последовательности:

$$s(1,00) < p(1,72) < sp(1,93) < sp^2(1,99) < sp^3(2,00).$$

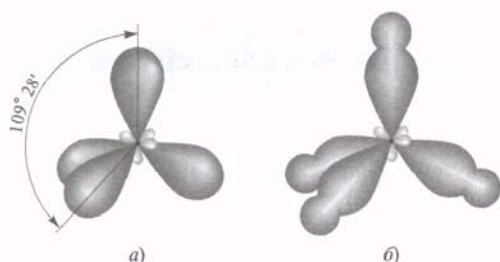


Рис. 2.2. Тетраэдрическая модель метана:
 а — четыре sp^3 -гибридные АО атома углерода;
 б — четыре σ -связи C—H

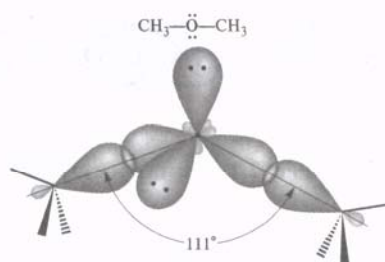


Рис. 2.3. Образование σ -связей C—O в молекуле диметилового эфира

Использование sp^3 -гибридных орбиталей в связывании атома углерода с четырьмя атомами водорода при образовании молекулы метана приводит к возникновению более прочных σ -связей C—H. Метан с четырьмя идентичными заместителями у атома углерода представляет собой идеальный тетраэдр с углом H—C—H, равным $109^\circ 28'$ (рис. 2.2). Такая геометрия обеспечивает минимальное отталкивание между четырьмя связывающими парами электронов.

Атомы азота, кислорода и другие гетероатомы, подобно атомам углерода, могут использовать sp^3 -гибридные орбитали для образования прочных σ -связей. Так, для описания химических связей в диметилевого эфира можно применить представление об sp^3 -гибридизации атома кислорода. Две из четырех гибридных орбиталей атома кислорода перекрываются с sp^3 -АО каждого из двух атомов углерода с образованием двух σ -связей C—O. На двух остальных орбиталях находятся неподеленные пары электронов атома кислорода. Валентный угол C—O—C составляет 111° , что почти соответствует идеальному тетраэдрическому углу (рис. 2.3).

В этилене каждый из атомов углерода связан не с четырьмя, а только с тремя другими атомами. В данном случае электронное строение молекулы описывается с привлечением представлений об sp^2 -гибридизации. Три sp^2 -АО, образовавшиеся из одной $2s$ - и двух $2p$ -орбиталей, лежат в одной плоскости под углом 120° (рис. 2.4, а). В этилене σ -связь C—C образуется путем перекрывания гибридных орбиталей вдоль их осей (рис. 2.4, б). Две оставшиеся sp^2 -орбитали каждого из атомов углерода перекрываются с s -АО водорода, образуя σ -связи C—H. Экспериментально установлено, что углы между связями H—C—H и H—C—C составляют соответственно $116,7$ и $121,6^\circ$, т. е. наблюдается некоторое отклонение от идеального угла 120° . Негибризованная $2p$ -АО располага-

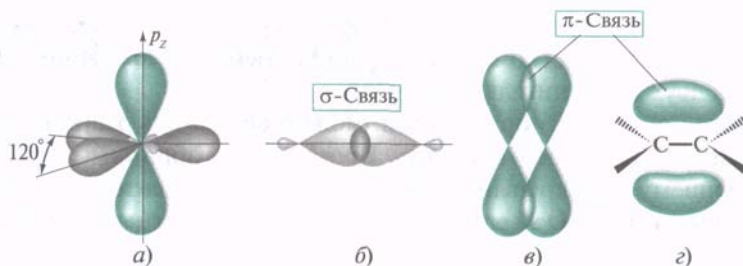


Рис. 2.4. Образование σ - и π -связей между атомами углерода в состоянии sp^2 -гибридизации

ется под прямым углом к плоскости каркаса σ -связей. Параллельные друг другу $2p$ -АО двух атомов углерода перекрываются над и под плоскостью σ -скелета с образованием МО π -связи (рис. 2.4, в).

π -Связь — это связь, образованная при боковом перекрывании негибридизованных p -АО с максимальным перекрыванием над и под плоскостью σ -связей.

Электронная плотность π -связи концентрируется выше и ниже плоскости σ -связей (рис. 2.4, г). Плоскость, проходящая через ядра, представляет собой узловую плоскость. Вероятность нахождения в этой плоскости π -электронов равна нулю.

Представление об sp^2 -гибридизации можно применить и для атомов азота, кислорода, галогенов. При образовании двойной связи $C=N$ атом азота использует одну гибридную орбиталь для перекрывания с sp^2 -АО углерода с образованием σ -связи, другую — для σ -связи с каким-либо еще атомом, а третья занята неподеленной парой электронов. При этом и у атома углерода и у атома азота остаются негибридизованные p -орбитали, которые посредством бокового перекрывания образуют π -связь (рис. 2.5, а). Аналогичным образом происходит образование двойной связи $C=O$ с той разницей, что на двух гибридных орбиталях атома кислорода располагаются две пары электронов (рис. 2.5, б).

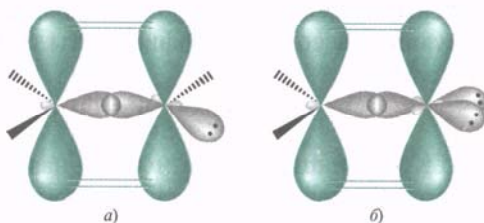


Рис. 2.5. Образование двойных связей $C=N$ (а) и $C=O$ (б)

Для описания связи $C=O$ в карбонильной группе можно применить и представление об sp -гибридизации атома кислорода. В этом случае две неподеленные пары электронов атома кислорода располагаются на неэквивалентных орбиталях: одна на sp -гибридной АО, другая — на p_y -АО, перпендикулярной p -орбиталям π -связи $C=O$.

В алкинах каждый атом углерода тройной связи $C\equiv C$ может быть связан только с двумя другими атомами. В ацетилене оба атома углерода находятся в состоянии sp -гибридизации (рис. 2.6, а). Гибридные орбитали расположены на одной прямой под углом 180° . При образовании тройной связи гибридные

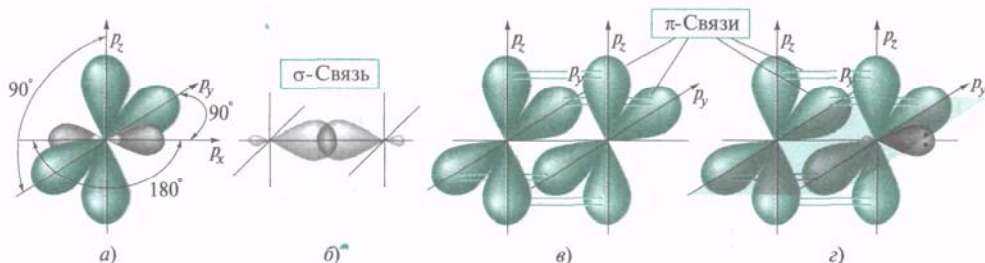


Рис. 2.6. Образование тройных связей $C\equiv C$ и $C\equiv N$:

а — атом углерода в состоянии sp -гибридизации; б — связь $C-C$; в — образование двух π -связей в ацетилене; г — образование двух π -связей в группе $C\equiv N$

орбитали атомов углерода участвуют в построении σ -связи (рис. 2.6, б). Две негибридизованные p -орбитали каждого из двух атомов углерода параллельны друг другу и, следовательно, могут попарно перекрываться. При этом образуются две π -связи в перпендикулярных плоскостях (рис. 2.6, в). Представление об sp -гибридизации используется и при описании тройной связи атома углерода с атомом азота (рис. 2.6, г). Неподеленная пара электронов атома азота располагается на sp -АО.

Метод молекулярных орбиталей. Для расчета МО широко применяют квантово-механический подход, использующий принцип линейной комбинации АО (МО ЛКАО). В методе МО ЛКАО исходят из представления, что электроны связи распределены на МО с дискретной энергией. В результате перекрывания любого числа АО возникает равное число МО: при перекрывании двух АО, по одной от каждого из двух связываемых атомов, образуются две МО; при перекрывании шести АО (например, в бензоле) — шесть МО.

Молекулярная волновая функция Ψ выражается как сумма индивидуальных атомных одноэлектронных волновых функций ψ , умноженных на соответствующие весовые коэффициенты (коэффициенты C_i отражают долю каждой АО в МО):

$$\Psi = C_1\psi_1 + C_2\psi_2 + \dots + C_n\psi_n.$$

Комбинация выбранных АО называется базисным набором. Базисный набор для молекул, содержащих атомы С, О и N, включает $1s$ -, $2s$ -, $2p_x$ -, $2p_y$ - и $2p_z$ -орбитали. Для двухатомной молекулы $\Psi = C_1\psi_1 + C_2\psi_2$. В молекулах, состоящих из разных атомов, атомные функции входят в линейные комбинации с различным весом. Коэффициенты C_1 и C_2 (вариационные параметры) определяются приближенными способами, использующими принцип минимизации энергии. Правильно найденными считаются те коэффициенты, применение которых в решении уравнения Шрёдингера приводит к минимальной энергии молекулы.

По методу МО ЛКАО для двухатомной молекулы получают две МО с различными энергиями. МО, обладающая меньшей энергией по сравнению с исходным состоянием, называется *связывающей*. Связывающая орбиталь Ψ представляет комбинацию сложения волновых функций $\Psi = \psi_A + \psi_B$. МО, обладающая более высокой энергией по сравнению с исходным состоянием, называется *разрыхляющей* (антисвязывающей). Разрыхляющая орбиталь Ψ^* представляет комбинацию вычитания волновых функций $\Psi^* = \psi_A - \psi_B$. Энергетическая диаграмма орбиталей двухатомной молекулы представлена на рис. 2.7.

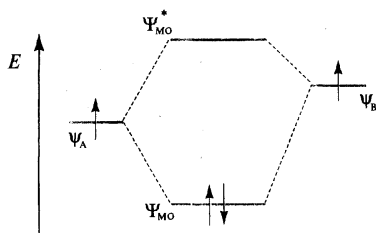
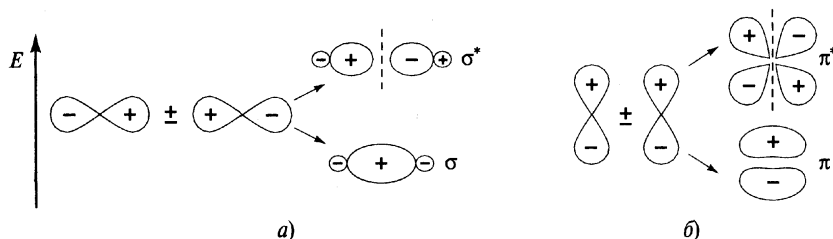


Рис. 2.7. Сравнительная энергия связывающей и разрыхляющей орбиталей

Электроны связи размещаются на связывающей МО. В этом случае система обладает минимумом энергии и, следовательно, повышенной устойчивостью. При сообщении молекуле достаточной энергии можно перевести один или оба электрона на разрыхляющую МО и система станет неустойчивой. Расчетным путем можно вычислить энергию каждой МО и общую электронную энергию молекулы по сравнению с изолированными атомами.

Рис. 2.8. Образование МО при перекрывании p -АО

Кроме связывающих и разрыхляющих, существуют *несвязывающие* МО (n -МО), на которых располагаются неподеленные пары электронов гетероатомов. По величине энергии они находятся между связывающими и разрыхляющими МО.

Перекрывание орбиталей, волновая функция которых имеет разные знаки для каждой доли орбитали, может происходить в фазе и вне фазы. Перекрывание одноименных частей функций ведет к связыванию, разноименных — к разрыхлению. Ни одна из связывающих σ - (рис. 2.8, а) и π -МО (рис. 2.8, б) не имеет узловой поверхности между двумя ядрами, а каждая разрыхляющая σ^* - и π^* -МО обладает узловой поверхностью, проходящей между двумя ядрами (указана пунктиром).

Метод валентных схем (ВС). Этот метод строится на предположении, что электроны находятся на АО, а связывание происходит за счет перекрывания АО. Обобщенная пара электронов с противоположными спинами образует между ядрами двух атомов область с повышенной электронной плотностью. Вследствие перекрывания орбиталей атомы постоянно обмениваются электронами. В методе ВС учитываются все возможные варианты распределения двух электронов по двум АО, и рассчитывается такая электронная конфигурация, которая соответствует минимальной энергии данной системы. Предполагается, что большая часть энергии связи между двумя атомами, находящимися на равновесном межъядерном расстоянии, обусловлена обменом электронов.

В методе ВС молекулу изображают с помощью нескольких возможных структур, называемых *каноническими*. Волновое уравнение записывают для каждой канонической структуры. Полная волновая функция Ψ представляет собой сумму волновых функций максимально возможного числа предельных канонических структур с соответствующими весовыми коэффициентами:

$$\Psi = C_A \psi_A + C_B \psi_B + \dots + C_n \psi_n.$$

Это уравнение напоминает то, которое было представлено в методе МО ЛКАО с той лишь разницей, что здесь ψ_i — это волновая функция воображаемой канонической структуры, а коэффициенты C_i отражают вклад такой структуры в общую сумму. Величины C_i получают, решая уравнение для различных значений коэффициента C , и выбирают те из них, которые дают наименьшую энергию.

Модификацией метода ВС явились представления К. Ингольда о *мезомерии* (1922), которые затем вошли в виде составной части в *теорию резонанса*, разработанную Л. Полингом (1928). Концепцию мезомерии (резонанса) стали

применять для описания химической связи молекул, строение которых невозможно представить однозначно с помощью символики структурных формул. Например, структуру органических нитросоединений и анионов карбоновых кислот (карбоксилат-ионов) нельзя описать с помощью только одной классической валентной формулы. По рентгеноструктурным данным атомы кислорода в нитрогруппе, а также в карбоксилат-ионе, эквивалентны. Обе связи N—O, как и обе связи C—O, имеют одинаковые межатомные расстояния и включают одинаковое число электронов. В этом случае следует воспользоваться комбинацией двух предельных валентных формул (канонических структур), резонансным гибридом которых могут быть данные молекулы. Состояние мезомерии между предельными структурами одной и той же молекулы изображают стрелкой с двумя остриями ($\longleftrightarrow$). Обоюдоострые стрелки не следует путать с двумя противоположно направленными стрелками, обозначающими равновесие между двумя различными молекулами:



Представленные структуры называют *мезомерными* или *резонансными*. Они не должны отличаться расположением атомов, их отличие друг от друга состоит только в расположении электронов.

Согласно концепции резонанса, предельные (граничные) структуры в действительности не существуют, тем не менее они в той или иной степени «вносят вклад» в реальное распределение электронной плотности в молекуле, представляемой в виде резонансного гибрида. Не следует считать, что молекула как бы резонирует между граничными структурами. Энергия реальной молекулы меньше, чем энергия любой из резонансных структур. Вклад граничных структур в реальное строение молекулы наибольший, когда канонические структуры равноценны по энергии, как это имеет место в случае структур нитросоединения и карбоксилат-иона.

Оба рассмотренных способа описания химических связей — метод МО ЛКАО и метод ВС — дополняют друг друга. Метод МО распространен в большей степени, его применяют для расчета энергии системы. Метод ВС легко использовать в качественной форме. Резонансные структуры обладают большой наглядностью и полезны для выяснения тех или иных особенностей электронного строения молекул. В дальнейшем отдельные положения методов МО и ВС будут использоваться при описании делокализованных химических связей, определении относительной стабильности промежуточных частиц (интермедиатов) и прогнозировании реакционной способности органических соединений.

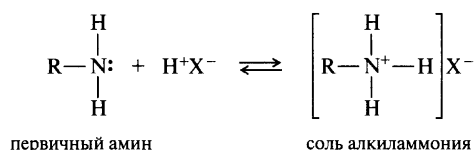
2.1.2. Донорно-акцепторные связи

Атомы азота, кислорода, серы и фосфора при образовании обычных ковалентных связей используют не все внешние валентные электроны. На гибридных или негибридизованных орбиталях у них имеются одна или более неподеленных пар электронов. При взаимодействии заполненной двухэлектронной АО такого гетероатома (донора пары электронов) с вакантной орбиталью ато-

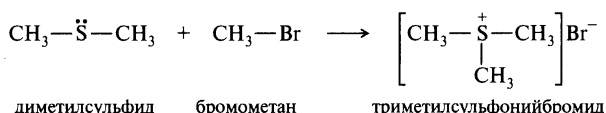
ма, имеющего недостаток электронов (акцептора пары электронов), образуется новая ковалентная связь.

Донорно-акцепторная, или координационная, связь — это ковалентная связь, образованная за счет пары электронов одного атома.

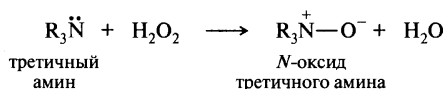
Например, донорно-акцепторная связь образуется в результате взаимодействия аминов с протонами кислот, при этом два электрона атома-донора в одинаковой степени принадлежат двум связанным атомам. Атом-донор в результате приобретает положительный заряд. Образовавшаяся ковалентная связь, как, например, в ионе алкиламмония, отличается от других связей только способом образования, по свойствам она идентична другим связям N—H:



Образование «ониевых» солей происходит и тогда, когда донором пары электронов выступают атомы кислорода, серы, фосфора. Роль катиона может выполнять не только протон, но и карбокатион или даже атом углерода, имеющий дефицит электронной плотности, что иллюстрируется нижеприведенной реакцией. Образующаяся по донорно-акцепторному механизму связь C—S не отличается от других ковалентных связей C—S:



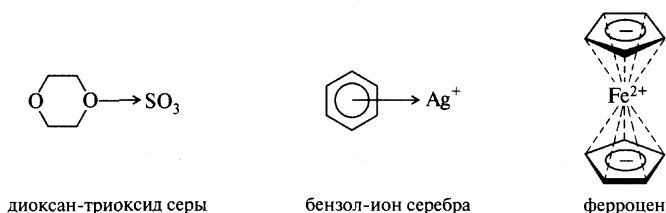
Разновидностью донорно-акцепторной связи является *семиполярная* связь. В этом случае атом-донор образует связь с нейтральным атомом, у которого для завершения внешней валентной оболочки недостает пары электронов. Например, такая связь образуется в N-оксидах при взаимодействии аминов с пероксидом водорода. Атом азота предоставляет свою пару электронов для образования связи с атомом кислорода. В результате ковалентного связывания происходит перераспределение электронной плотности, и на связанных атомах возникают противоположные по знаку заряды:



Семиполярная связь является сочетанием ковалентной и ионной связей. Характерным признаком семиполярной связи служит наличие противоположных зарядов на ковалентно связанных атомах.

К донорно-акцепторному типу связей относятся также связи в комплексных соединениях. Донором пары электронов могут быть гетероатом с неподеленной парой электронов (*n*-доноры) или π -электроны изолированной π -связи или системы π -связей (π -доноры). Акцепторами могут служить ионы металлов (имеющие вакантные орбитали), молекулярные иод, бром (за счет расширения внешней валентной оболочки), электронодефицитные π -системы

(соединения, в которых π -связь или π -система обеднена электронной плотностью вследствие акцепторного влияния заместителей). Примерами таких комплексов служат диоксан-триоксид серы, бензол-ион серебра. Особым случаем являются *металлоцены* — π -комплексы ароматического циклопентадиенид-иона с ионами переходных металлов (Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+}). В ферроцене взаимодействие двух колец циклопентадиенид-ионов с ионом железа осуществляется за счет перекрывания связывающих π -МО богатых электронной плотностью колец с вакантными $3d$ -АО иона Fe^{2+} .



2.1.3. Характеристики ковалентной связи

Свойства ковалентной связи выражаются через ее количественные характеристики — длину, энергию, полярность, поляризуемость.

Длина связи — это расстояние между центрами связанных атомов. Основными методами определения длин связей и углов между ними служат рентгеноструктурный анализ (для твердых тел) и электронография (для газообразных соединений).

Атомы в молекуле колеблются относительно некоторого оптимального расстояния — равновесной длины связи, соответствующей минимуму энергии системы из двух ядер. Поэтому измеряемые расстояния представляют собой средние значения. Длины связей зависят от природы связи, но одинаковые по типу между одними и теми же атомами связи в разных соединениях имеют приблизительно постоянное значение. Это означает, что свойства отдельных связей в хорошем приближении не зависят от остальной части молекулы. Межатомные расстояния для некоторых важнейших типов связей представлены в табл. 2.1.

Длины связей с участием атома углерода зависят от его состояния гибридизации. Одинарные связи $\text{C}-\text{C}$ имеют тенденцию к уменьшению длины с увеличением доли s -характера гибридной орбитали. Так, длины связей $\text{C}_{sp^3}-\text{C}_{sp^3}$, $\text{C}_{sp^3}-\text{C}_{sp^2}$, $\text{C}_{sp^3}-\text{C}_{sp}$ равны 0,154; 0,150 и 0,146 нм соответственно. Ту же тенденцию можно отметить и для связей $\text{C}-\text{H}$: $\text{C}_{sp^3}-\text{H} > \text{C}_{sp^2}-\text{H} > \text{C}_{sp}-\text{H}$ (0,110; 0,107 и 0,106 нм соответственно). При увеличении кратности связей между атомами их длина всегда уменьшается. Двойные связи $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{N}$ короче соответствующих одинарных, а тройные связи $\text{C}\equiv\text{C}$, $\text{C}\equiv\text{N}$ короче соответствующих двойных.

Половина длины ковалентной связи между одинаковыми атомами в молекуле называется ковалентным радиусом. В случае, когда ковалентно связаны разные атомы и радиус одного атома известен, то, определив длину связи, можно вычислить ковалентный радиус другого атома: длина ковалентной связи равна сумме ковалентных радиусов связанных атомов. Исключение составляют сильно полярные связи: их длина меньше, чем сумма ковалентных радиусов.

Таблица 2.1. Основные характеристики ковалентных связей (средние значения)

Связь	Гибридизация атома углерода	Энергия, кДж/моль	Длина, нм	Дипольный момент, D
C—C	sp^3	348	0,154	0
C=C	sp^2	620	0,134	0
C≡C	sp	814	0,120	0
C—H	sp^3	414	0,110	0,30
C—H	sp^2	435	0,107	0,40
C—O	sp^3	344	0,143	0,86
C=O	sp^2	708	0,121	2,40
C—N	sp^3	293	0,147	0,45
C=N	sp^2	598	0,128	1,40
C≡N	sp	854	0,116	3,60
C—F	sp^3	451	0,140	1,39
C—Cl	sp^3	331	0,176	1,47
C—Br	sp^3	277	0,194	1,42
C—I	sp^3	239	0,213	1,25
C—S	sp^3	260	0,181	0,80
O—H		460	0,096	1,51
N—H		390	0,101	1,31
S—H		348	0,130	0,70

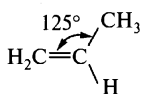
Таблица 2.2. Ковалентные и ван-дер-ваальсовы радиусы атомов и групп

Атом или группа	Ковалентный радиус, нм	Ван-дер-ваальсов радиус, нм
H	0,030—0,037	0,120
C $_{sp^3}$	0,077	
C $_{sp^2}$	0,067	0,180
C $_{sp}$	0,060	0,180
CH ₂ , CH ₃		0,200
N	0,055—0,075	0,150—0,160
O	0,055—0,066	0,140—0,160
S	0,100	0,170—0,185
F	0,070	0,135
Cl	0,099	0,180
Br	0,114	0,195
I	0,136	0,215

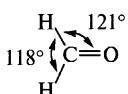
Еще одной характеристикой расстояний между атомами служит ван-дер-ваальсов радиус, являющийся мерой того, насколько могут сблизиться друг с другом два атома, не связанные ковалентно. Ван-дер-ваальсов радиус всегда больше, чем ковалентный (табл. 2.2). Знание этого радиуса важно при изучении межмолекулярных взаимодействий.

Валентные углы — это углы между двумя связями, имеющими общий атом. Углы межъядерных связей X—C—Y в органических соединениях должны соответствовать состоянию гибридизации атома углерода и быть равными 109,5, 120 и 180° для sp^3 -, sp^2 -, sp -гибридного состояния соответственно. Когда атом углерода в состоянии sp^3 -гибридизации связан с четырьмя одинаковыми атомами или группами (например, в метане, тетрахлорометане, тетраметилметане), валентные углы соответствуют углам правильного тетраэдра. Но в большинстве случаев валентные углы отличаются от идеальных значений. Так, в пропане угол C—C—C равен 112,5°, а в 2-бромпропане угол C—C—Br состав-

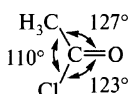
ляет $114,2^\circ$. Для атомов углерода в состоянии sp^2 - и sp -гибридизации, связанных с неодинаковыми заместителями, также наблюдаются отклонения от углов 120 и 180° соответственно. Особенно это касается атомов или групп атомов, имеющих разную электроотрицательность. Пространственные затруднения также влияют на изменение валентных углов. Ниже приведены примеры валентных углов ряда соединений, содержащих атом углерода в состоянии sp^2 -гибридизации:



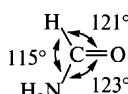
пропен



формальдегид



ацетилхлорид



формамид

Энергия связи — это та энергия, которую необходимо затратить для разрыва связи между двумя атомами, и соответственно эта же энергия выделяется при образовании связи. Энергию связи можно определить с помощью спектральных и термохимических методов. Энергия служит мерой прочности связи: чем больше энергия, тем связь прочнее.

Энергия, необходимая для гомолитического расщепления отдельной связи на составляющие атомы, называется **энергией диссоциации**. Для двухатомных молекул энергия диссоциации равна энергии связи. Энергию диссоциации можно измерить, но в случае сложных молекул часто бывает невозможно определить энергию диссоциации, необходимую для разрыва отдельной связи. Обычно энергию, необходимую для превращения молекул в атомы, рассчитывают по теплоте сгорания, исходя из предположения аддитивности вкладов, вносимых каждым элементом строения.

Как видно из данных табл. 2.1, имеется корреляция между длиной связи и ее энергией: чем длиннее связь, тем меньше ее энергия и наоборот. Двойные связи прочнее и короче, чем соответствующие одинарные связи, но прочность их не вдвое больше. Это означает, что σ -связь прочнее π -связи.

Энергия связи может заметно изменяться в зависимости от ряда факторов, связанных со структурными особенностями. Так, энергия связи C—H для первичного, вторичного и третичного атома углерода не одинакова. Связь с участием третичного атома углерода наименее прочная, с участием первичного — наиболее прочная.

Полярность связи обусловлена неравномерным распределением электронной плотности. Если атомы, образующие ковалентную связь, равноценны, то пара электронов связи в равной степени принадлежит обоим атомам (например, углерод-углеродные связи в этане, этилене и ацетилене). Большинство же ковалентных связей образовано неодинаковыми или неравноценными атомами. В этом случае электронная плотность может быть смещена в сторону одного из двух атомов. Склонность атомов притягивать электроны связи характеризуется эмпирическим критерием — электроотрицательностью.

Электроотрицательность — это способность атома в молекуле притягивать валентные электроны, участвующие в химической связи.

Были предприняты различные попытки дать количественную характеристику электроотрицательности, которая указывала бы направление и степень

смещения электронного облака в связях между любыми двумя атомами. Наиболее известна шкала, составленная Л. Полингом (1939) на основе энергий связи двухатомных молекул.

Электроотрицательность некоторых элементов по шкале Полинга

F	O	N	Cl	Br	I	C	S	H	P	Si	Mg	Li	Na
4,0	3,5	3,0	3,0	2,8	2,6	2,5	2,5	2,1	2,1	1,8	1,2	1,0	0,9

В некоторых подходах рассчитывалась электроотрицательность для различных состояний гибридизации атома. Известно, что увеличение доли *s*-орбитали в гибридной АО приводит к увеличению электроотрицательности. Кроме того, рассчитаны электроотрицательности не только для атомов, но и для групп атомов (табл. 2.3).

Связь, образованная разными по электроотрицательности атомами, будет полярной. Атомы, связанные полярной связью, несут частичные заряды, обозначаемые греческой буквой δ (дельта). При разности в электроотрицательности атомов связи от 0,5 до 2,0 говорят о сильнополярной связи; если эта разность больше 2,0, то велика степень ионности связи. Смещение электронной плотности полярной σ -связи обозначают прямой стрелкой, совпадающей с валентной чертой, смещение полярной кратной связи изображается изогнутой стрелкой:



Неравномерное распределение электронной плотности ковалентной связи создает разделение зарядов, характеризующее дипольным моментом μ . В химической литературе дипольные моменты часто выражают в дебаях D ($1\text{D} = 3,34 \cdot 10^{-30}$ Кл $\cdot$ м).

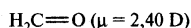
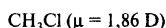
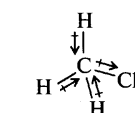
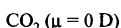
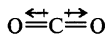
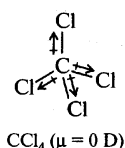
Суммарный дипольный момент молекулы определяют экспериментально. Дипольный момент отдельной связи можно непосредственно измерить только для двухатомных молекул (например, для $\text{H} \rightarrow \text{F}$ $\mu = 1,75$ D). Молекула более сложного состава рассматривается как система нескольких диполей. Суммарный дипольный момент молекулы является векторной суммой моментов связей. Значения дипольных моментов некоторых связей приведены в табл. 2.1.

В симметрично построенных молекулах, таких как CCl_4 или CO_2 , дипольный момент равен нулю, хотя связи $\text{C}-\text{Cl}$ и $\text{C}=\text{O}$ характеризуются значительным дипольным моментом. Однако вследствие симметричности тетраэдрического (CCl_4) или линейного (CO_2) расположения дипольные моменты связей компенсируют друг друга. В хлорометане и формальдегиде полярность связей

Таблица 2.3. Электроотрицательность атома углерода в различных состояниях гибридизации и некоторых групп атомов

Группа	Электроотрицательность	Группа	Электроотрицательность
NH_3^+	3,8	CCl_3	3,0
ОН	3,7	CHCl_2	2,8
NO_2	3,4	C_{sp^2}	2,8
CF_3	3,35	CH_2Cl	2,75
CN	3,2	C_{sp^3}	2,5
C_{sp}	3,1	CH_3	2,3

углерод—хлор и углерод—кислород не компенсируется, и эти молекулы имеют значительный дипольный момент:



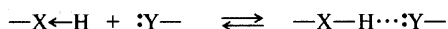
На основании значений дипольных моментов молекул можно получить ценную информацию об их строении. Например, уже то, что простой эфир $\text{R}-\text{O}-\text{R}$ обладает дипольным моментом, свидетельствует, что молекула не может быть линейной и связи $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ не лежат на одной прямой. Полярность связей в значительной степени определяет реакционную способность и механизм реакций органических соединений.

Поляризуемость связи выражается в смещении электронного облака по отношению к ядрам под влиянием внешнего электромагнитного поля. Возникающий при этом индуцированный диполь складывается с постоянным диполем (если он есть в молекуле). Поляризуемость определяется легкостью смещения электронов связи. Легче поляризуются те связи, максимум электронной плотности которых располагается дальше от связываемых ядер. По поляризуемости π -связь значительно превосходит σ -связь.

Поляризуемость в значительной мере определяет реакционную способность молекул, так как смещение электронов тех или иных связей может происходить не только под влиянием электрического поля, но и под влиянием приближающейся реагирующей частицы, а также под влиянием растворителей.

2.1.4. Водородная связь и другие слабые межмолекулярные взаимодействия

Атом водорода, связанный с сильно электроотрицательным атомом (фтора, кислорода, азота, хлора), способен взаимодействовать с неподеленной парой электронов другого сильно электроотрицательного атома этой же или другой молекулы с образованием дополнительной слабой связи, называемой *водородной связью*. При этом может устанавливаться следующее равновесие:

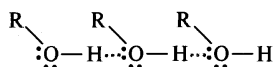


Образование водородной связи обусловлено уникальностью атома водорода. Атом водорода меньше, чем другие атомы. Электронное облако его связи с электроотрицательным атомом сильно смещается в сторону этого атома, оставляя ядро водорода слабо экранированным. Большой положительный заряд ядра атома водорода притягивается отрицательным зарядом другого электроотрицательного атома. Энергия такого взаимодействия соизмерима с энергией прежней связи, и протон оказывается связанным сразу с двумя атомами, причем связывание со вторым электроотрицательным атомом может быть даже более прочным. В результате протон может переходить от одного электроотрицательного атома к другому. Энергетический барьер такого перехода невелик.

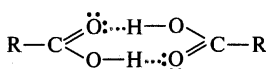
Природа водородной связи имеет электростатический и донорно-акцепторный характер. Основной вклад в энергию водородной связи вносит электростатическое взаимодействие. Три атома, участвующие в межмолекулярной водородной связи, лежат почти на одной прямой, но расстояния между ними различны (за исключением связей $F-H \cdots F$). Например, для межмолекулярных водородных связей во льду $-O-H \cdots OH_2$ расстояние $O-H$ равно 0,097 нм, а расстояние $H \cdots O$ равно 0,179 нм. Водородная связь слабая. Энергия большинства водородных связей лежит в пределах 10–40 кДж/моль, что значительно меньше энергии ковалентной или ионной связи. В некотором приближении можно сказать, что прочность водородных связей возрастает с увеличением кислотности донора протона и основности акцептора протона, однако это утверждение не является строгой закономерностью.

Водородная связь играет значительную роль в проявлении многих физических и химических свойств молекул. Межмолекулярные водородные связи обуславливают ассоциацию многих соединений, например, спиртов, карбоновых кислот, что приводит к аномально высоким температурам их кипения. Уксусная кислота даже в газовой фазе существует в виде димера. Сольватация веществ посредством образования водородных связей с растворителем резко повышает их растворимость. Водородные связи также вносят вклад в стабилизацию ионизированных частиц в растворе:

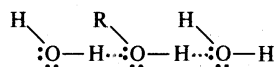
Межмолекулярные водородные связи



ассоциация молекул спирта



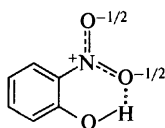
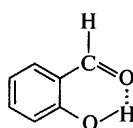
димеры карбоновых кислот



гидратация молекул спирта

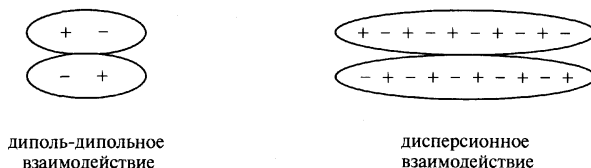
Внутримолекулярные водородные связи образуются в том случае, когда возможно замыкание шестичленного и реже пятичленного цикла. Наличие внутримолекулярных водородных связей в *o*-нитрофеноле и салициловом альдегиде является причиной отличия их физических свойств от соответствующих *мета*- и *пара*-изомеров. *o*-Нитрофенол и салициловый альдегид не образуют межмолекулярные ассоциаты и вследствие этого имеют более низкие температуры кипения. Они также не образуют межмолекулярные водородные связи с водой и поэтому плохо растворимы в ней. *o*-Нитрофенол — единственный из трех изомерных нитрофенолов, способный перегоняться с водяным паром. На этом основано его выделение из смеси изомеров нитрофенола, образующейся в результате реакции нитрования фенола.

Внутримолекулярные водородные связи

*o*-нитрофенол*o*-гидроксibenзальдегид
(салициловый альдегид)

Водородные связи играют важнейшую роль в формировании пространственной структуры белков, нуклеиновых кислот, полисахаридов, а также в протекании ряда биохимических процессов (репликация ДНК, синтез мРНК) и во многих случаях обеспечивают связывание лекарственного вещества с рецептором.

Диполь-дипольное взаимодействие — это притяжение противоположно заряженных концов двух полярных связей или двух полярных молекул. При этом положительно заряженный конец одной молекулы приближается за счет сил электростатического притяжения к отрицательно заряженному концу другой. Энергия диполь-дипольного взаимодействия обратно пропорциональна третьей степени расстояния между взаимодействующими частицами. Полярные молекулы в результате диполь-дипольного взаимодействия притягиваются друг к другу сильнее, чем неполярные. Это находит отражение в физических свойствах: среди соединений с одинаковой молекулярной массой полярные молекулы имеют более высокие температуры кипения по сравнению с неполярными.



Дисперсионное взаимодействие — это силы притяжения между неполярными молекулами. Эти силы действуют на очень небольшом расстоянии, когда геометрия двух молекул позволяет подойти друг к другу на достаточно близкое расстояние. В какой-то момент даже в неполярной молекуле может создаваться неравномерное распределение электронной плотности, что приведет к образованию краткосрочного диполя. Эти диполи индуцируют диполи в соседних молекулах. Моментально наведенные диполи постоянно меняются (осциллируют), но все же между молекулами возникает электростатическое притяжение.

Энергия дисперсионных сил изменяется обратно пропорционально шестой степени расстояния между молекулами. По мере сближения двух несвязанных молекул притяжение между ними постепенно возрастает и достигает максимума, когда они почти соприкасаются друг с другом. Если молекулы сблизятся еще больше, то силы притяжения сменяются силами отталкивания. Таким образом, несвязанные молекулы стремятся сблизиться до расстояния, равного сумме ван-дер-ваальсовых радиусов атомов этих молекул. Дисперсионные взаимодействия проявляются сильнее между молекулами с длинными цепями, так как у них больше возможностей для взаимного притяжения.

Несмотря на то что отдельные взаимодействия слабы, общий эффект дисперсионных сил может быть значительным. По косвенным оценкам, в случае тесного контакта могут возникнуть прочные дисперсионные связи, энергия которых может составлять 20 кДж/моль. Полагают, что такой тип взаимодействия имеет важное значение в связывании лекарственного вещества с рецептором.

2.2. Делокализованная химическая связь

В случае локализованной ковалентной связи связывающая молекулярная орбиталь принадлежит двум атомам и является двухцентровой и двухэлектронной. Если же одна или более связывающих орбиталей охватывают три или даже большее число ядер, то в этом случае говорят о делокализованной связи.

Делокализованная связь — это ковалентная связь, молекулярные орбитали которой охватывают более двух атомов.

Делокализованные связи характерны для соединений, содержащих открытые или замкнутые системы сопряжения.

2.2.1. Сопряженные системы с открытой цепью

p-Орбитали нескольких атомов могут перекрываться друг с другом, образуя общую π -электронную систему. Такой особый вид взаимного влияния атомов называется сопряжением.

Сопряжение — это образование в молекуле единого делокализованного электронного облака в результате перекрывания негибридизованных *p*-орбиталей.

Делокализованные МО могут принадлежать двум или более π -связям, тогда такой тип сопряжения называют π, π -сопряжением:



В сопряжении могут участвовать π -связь и соседний атом с *p*-орбиталью, тогда такой вид сопряжения называют *p, \pi*-сопряжением:



π, π -Сопряжение. Простейшим представителем π, π -сопряженных систем с углеродной цепью является бутадиен-1,3, в молекуле которого атомы углерода находятся в состоянии sp^2 -гибридизации. Методом электронографии установлено, что атомы углерода и водорода лежат в одной плоскости. Все σ -связи также лежат в этой плоскости, образуя σ -остов (σ -скелет). Расстояние между атомами углерода, связанными двойной связью (0,134 нм), несколько

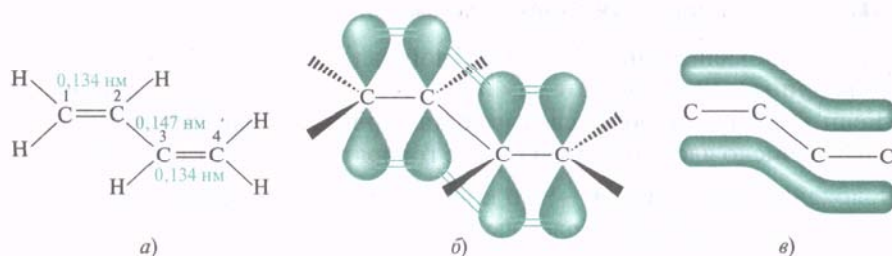


Рис. 2.9. Образование сопряженной системы в молекуле бутандиена-1,3:
 а — длина С—С-связей; б — перекрывание p -АО; в — делокализованная π -МО

больше длины связи С=С в этилене (0,133 нм), а длина связи С-2—С-3 (0,147 нм) явно короче связи С—С (0,154 нм) в этане (рис. 2.9, а). Негибридизованные p -орбитали каждого атома углерода перпендикулярны плоскости σ -скелета и параллельны друг другу, что создает условия для их взаимного перекрывания и образования единого π -электронного облака (рис. 2.9, б, в).

Дополнительное перекрывание p -АО, приводящее к делокализации π -электронов в сопряженной системе, сопровождается выделением энергии, поэтому сопряженные соединения обладают меньшим запасом энергии. Они стабильнее, чем соединения с изолированными кратными связями, что следует из сравнения теплот гидрирования алкенов и диенов разного типа. Теплота гидрирования бутена-1 до бутана составляет 127 кДж/моль. Теплота гидрирования пентадиена-1,4 (диен с изолированными двойными связями) до пентана составляет 254 кДж/моль, т. е. соответствует удвоенному значению теплоты гидрирования алкена. Теплота гидрирования бутандиена-1,3 до бутана оказалась равной 239 кДж/моль, что на 15 кДж/моль меньше, чем ожидалось для соединения с двумя двойными связями. Это означает, что сопряженный диен более устойчив, чем несопряженный (рис. 2.10).

Выигрыш в энергии, получаемый в результате сопряжения, называется *энергией сопряжения* (энергией делокализации). Для бутандиена-1,3 энергия сопряжения невелика (15 кДж/моль). Цепь сопряжения может включать большое число кратных связей, и в этом случае энергия сопряжения может стать значительной величиной. Чем больше цепь сопряжения, тем более стабильным будет соединение.

p, π -Сопряжение. Этот тип сопряжения осуществляется в том случае, когда орбитали двойных (или тройных) π -связей перекрываются с p -орбиталью

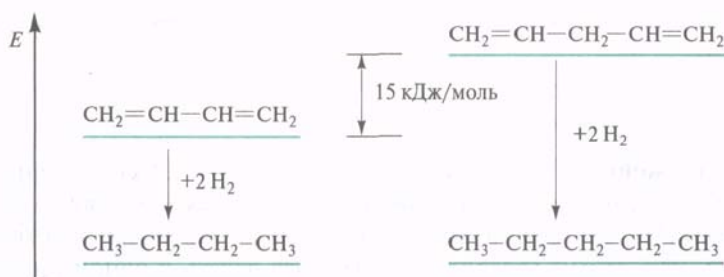
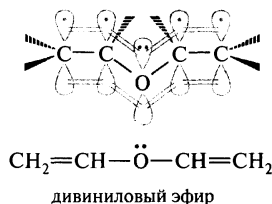
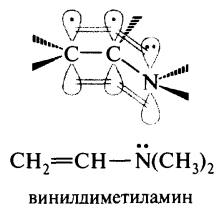
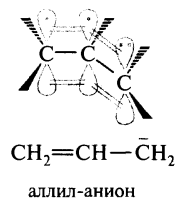
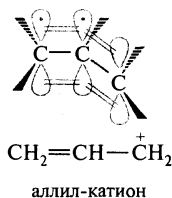
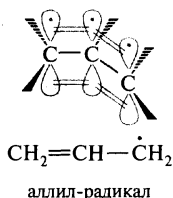


Рис. 2.10. Схематическое сравнение теплот гидрирования диенов с сопряженными и изолированными связями

соседнего атома и образуется единая делокализованная система π -электронов. p, π -Сопряжение осуществляется в молекулах, содержащих фрагмент $C=C-\ddot{X}$, где X — гетероатом, имеющий свободную (не участвующую в образовании ковалентной связи) пару электронов на p -АО. Примерами таких систем являются винилдиметиламин и дивиниловый эфир:



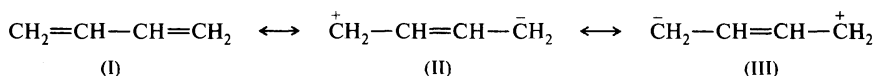
Участие атома углерода в p, π -сопряжении с кратной связью возможно только в том случае, если он превратится в радикал, катион или анион. При этом произойдет регибридизация такого атома из sp^3 - в sp^2 -состояние. Примерами таких систем являются аллильные свободные радикалы, аллильные катионы и анионы. В аллильном радикале на p -АО атома углерода, сопрягающегося с двойной связью, находится один электрон; в аллильном катионе в сопряжение вступает вакантная p -орбиталь; в аллильном анионе атом углерода, несущий отрицательный заряд, поставляет в систему сопряжения два электрона:



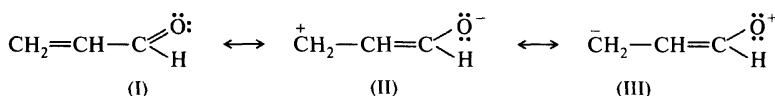
Делокализация электронной плотности в этих частицах приводит к их относительной стабильности.

Применение метода валентных схем к описанию сопряженных систем.

В методе ВС молекулу изображают несколькими возможными граничными структурами и считают, что реальная структура представляет резонансный гибрид между вкладами этих структур, которые вместе взятые описывают существующую молекулу. В сопряженных системах основной вклад в резонансный гибрид вносят структуры с различным распределением π -электронной плотности. Например, бутadiен-1,3 можно представить тремя такими структурами, при этом вклад структур (II) и (III) в резонансный гибрид меньше, чем структуры (I), из-за уменьшения в них числа ковалентных связей и имеющегося разделения зарядов:



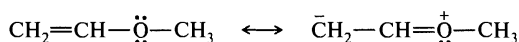
Сопряженная система π -электронов в акролеине также может быть описана тремя граничными структурами:



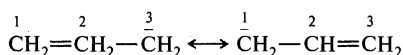
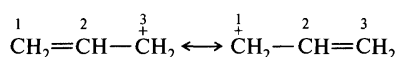
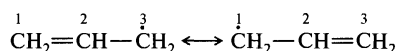
Основной вклад в резонансный гибрид вносит структура (I). Однако в данном случае значительный вклад вносит и структура (II), в которой отрицательный заряд локализован на атоме кислорода, а положительный — на β -атоме углерода. Структура (III) невыгодна, так как положительный заряд в ней локализован на электроотрицательном атоме кислорода, а отрицательный — на атоме углерода. Большой вклад структуры (II) в реальную молекулу акролеина подтверждается данными спектроскопии ПМР: протоны у β -атома углерода данной сопряженной системы более дезэкранированы, чем протоны изолированной двойной углерод-углеродной связи.

Метод ВС в применении к сопряженным системам показывает существенные отличия в распределении электронной плотности в реальных структурах по сравнению с изображаемыми обычными формулами. Энергия реальной молекулы должна быть меньше, чем энергия любой из канонических структур, иначе молекула могла бы адекватно описываться одной из этих структур.

С позиции метода ВС p, π -сопряженные системы могут быть описаны предельными каноническими структурами с различным распределением электронной плотности. Например, реальное строение винилметилового эфира передается двумя такими структурами, в одной из которых имеется разделение зарядов:



Влияние делокализации электронов на стабилизацию реакционных интермедиатов — аллильных радикалов, катионов, анионов — можно отразить в каждом случае двумя каноническими структурами:



Неспаренный электрон, положительный или отрицательный заряды не локализованы на одном атоме, а распределены на нескольких атомах, обуславливая дополнительную стабильность такой частицы. Атомы углерода С-1 и С-3 в аллильных системах равноценны. В аллил-катионе, например, каждый из них несет половину положительного заряда и связан полуторной связью с атомом углерода С-2. Поэтому аллильный катион более стабилен, чем пропи-л-катион $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2^+$.

Метод молекулярных орбиталей Хюккеля (МОХ). Э. Хюккель (1930) разработал один из наиболее простых методов приближений теории МО в приложении к сопряженным системам. Метод МОХ основывается на предположении, что систему сопряженных π -связей можно рассматривать независимо от σ -скелета и именно π -система играет главную роль в проявлении химических свойств сопряженных соединений. Такое допущение, позволяющее рассматривать систему σ - и π -связей независимо друг от друга, имеет логическое обоснование. σ -Связи лежат в узловой плоскости π -системы и не взаимодействуют с ней. Некоторые физические свойства определяются переходами

электронов со связывающих на разрыхляющие π -МО. Например, полосы поглощения в электронных спектрах сопряженных систем соответствуют разности между энергиями связывающих и разрыхляющих π -МО. Поэтому, несмотря на то что метод МОХ является очень упрощенным квантово-химическим методом, он позволяет получать ценную информацию о строении сопряженных молекул.

В методе МОХ π -электронные волновые функции выражаются в виде линейной комбинации p -АО. При комбинации четырех p -АО бутадиена-1,3 получают четыре МО:

$$\Psi_j = C_{j1}\psi_1 + C_{j2}\psi_2 + C_{j3}\psi_3 + C_{j4}\psi_4,$$

где коэффициенты C_{jn} характеризуют вклад участия каждой АО в МО.

Математические операции по решению уравнений в методе МОХ не сложны и могут выполняться на калькуляторе.

Расчет по методу МОХ дает серию МО с энергиями, выраженными в условных единицах α и β , где α — кулоновский интеграл, а β — резонансный интеграл. Кулоновский интеграл соответствует количеству энергии, которой обладает p -АО до перекрывания. Для всех атомов углерода он считается постоянным, но будет изменяться при переходе от атома углерода к гетероатомам. Резонансный интеграл относится к энергии электрона в поле двух или более ядер и является единицей энергии, выражающей степень стабилизации за счет перекрывания p -АО. Отрицательное значение β соответствует наличию стабилизации.

Диаграмма МО бутадиена-1,3 (рис. 2.11) показывает перекрывание четырех p -АО, которое дает две связывающие π -МО — Ψ_1 и Ψ_2 — и две разрыхляющие π -МО — Ψ_3^* и Ψ_4^* . На каждой из связывающих π -МО в основном состоянии в соответствии с принципом Паули будет находиться по два электрона. Разрыхляющие МО должны быть вакантными. Перекрываются p -АО, имеющие одинаковый знак, а при комбинации p -АО с противоположными знаками возникает узловая поверхность. Орбиталь Ψ_1 с наименьшей энергией полностью делокализована и охватывает все четыре атома углерода. Высшая занятая молекулярная орбиталь (ВЗМО) Ψ_2 имеет узел между вторым и третьим атомами и участвует в связывании только между атомами С-1—С-2 и С-3—С-4. Разрыхляющая МО Ψ_3^* имеет два узла и только одно стабилизирующее перекрывание между С-2—С-3; МО Ψ_4^* имеет три узла, и для нее вообще отсутствует какое-либо связывающее перекрывание. При появлении одного узла энергия орбитали увеличивается на один уровень.

Диаграмма МО бутадиена-1,3 свидетельствует о некоторой двоевязанности между атомами С-2 и С-3. Полная энергия двух занятых π -МО, на которых располагаются четыре p -электрона, выражается величиной $4\alpha + 4,472\beta$. Если сравнить это значение с энергией двух изолированных π -МО двух молекул этилена $4\alpha + 4\beta$, то можно оценить энергию делокализации сопряженных связей бутадиена-1,3 как равную $0,472\beta$.

Таким образом, высвобождаемая при делокализации π -электронов энергия является мерой дополнительной стабилизации молекулы с сопряженными связями по сравнению с молекулой, содержащей локализованные связи. Энергию делокализации, выраженную в единицах β , используют для сравнительной оценки стабильности различных сопряженных систем.

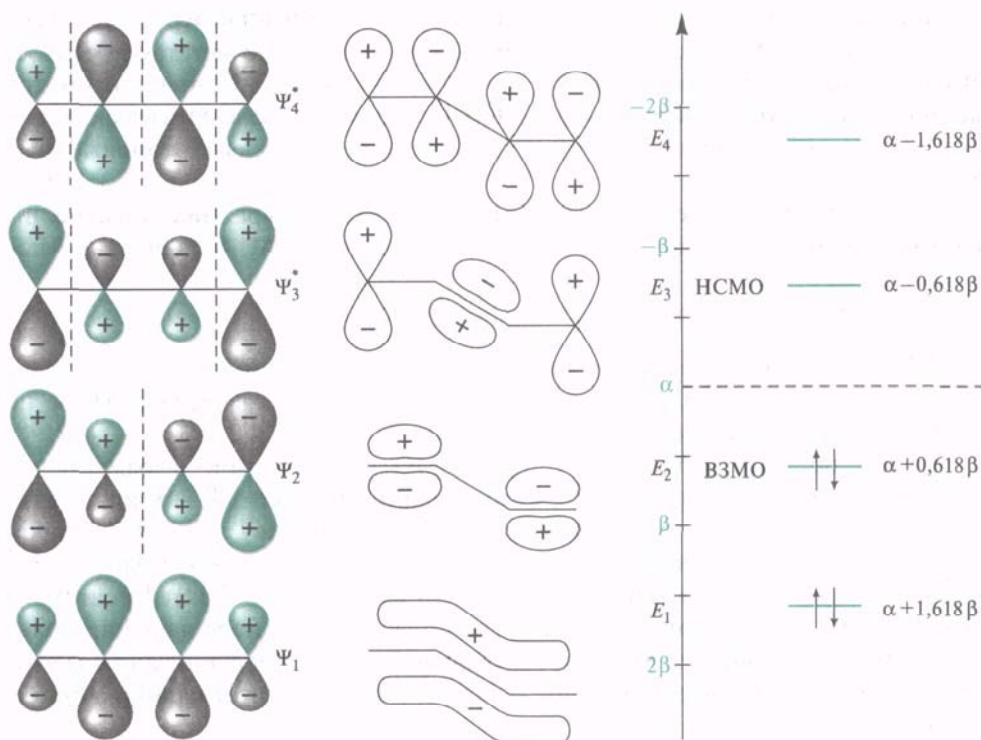


Рис. 2.11. Схематическое представление уровней энергии и МО молекулы бутадиена-1,3

Значения коэффициентов $C_{j1} - C_{j4}$, с которыми АО входят в данную МО, можно использовать для вычисления π -электронной плотности, порядка π -связей и индексов свободной валентности. Вероятность нахождения электрона на данной МО в районе данного атома определяется квадратом коэффициента $[C_j]^2$.

Расчет по методу МОХ дает следующие значения коэффициентов для π -МО:

$$\Psi_1 = 0,37\psi_1 + 0,60\psi_2 + 0,60\psi_3 + 0,37\psi_4;$$

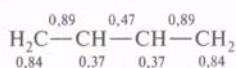
$$\Psi_2 = 0,60\psi_1 + 0,37\psi_2 - 0,37\psi_3 - 0,60\psi_4;$$

$$\Psi_3 = 0,60\psi_1 - 0,37\psi_2 - 0,37\psi_3 + 0,60\psi_4;$$

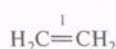
$$\Psi_4 = 0,37\psi_1 - 0,60\psi_2 + 0,60\psi_3 - 0,37\psi_4.$$

На рис. 2.11 размеры АО приведены с учетом этих коэффициентов.

Порядки связи (приведены в формуле над связями) позволяют оценить степень π -связывания между соседними атомами. Для локализованной π -связи порядок связи равен 1. Вычисленные по методу МОХ порядки π -связей для бутадиена-1,3 составляют:



бутадиен-1,3



этилен

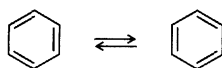
Как видно из представленных данных, π -связывание между атомами С-1—С-2 и С-3—С-4 слабее, чем в этилене, а атомы С-2 и С-3 как бы дополнительно связаны примерно половиной π -связи, что подтверждает делокализацию π -электронов. Индексы свободной валентности отражают меру ненасыщенности данного атома (приведены в формуле под каждым атомом). Центральные атомы валентно более насыщены, чем крайние атомы С-1 и С-4, и реакции присоединения к бутадиену-1,3 начинаются с атаки именно на крайние атомы.

2.2.2. Сопряженные системы с замкнутой цепью

Среди соединений, содержащих замкнутую сопряженную систему π -электронов, наибольший интерес представляют ароматические соединения, обладающие совокупностью отличительных свойств. Несмотря на высокую степень ненасыщенности, ароматические соединения устойчивы к действию окислителей и температуры, они более склонны вступать в реакции замещения, а не присоединения. Эти соединения обладают повышенной термодинамической стабильностью по сравнению с сопряженными системами с открытой цепью. Известна также тенденция некоторых циклических соединений превращаться при благоприятных условиях в ароматические.

К ароматическим соединениям прежде всего относятся бензол и вещества, сходные с ним по строению и химическому поведению. Но ароматические соединения могут иметь и существенно отличающуюся от бензола структуру. Замкнутая цепь может состоять не только из атомов углерода (карбоциклы), но и содержать гетероатомы (гетероциклы). Единая замкнутая система π -электронов может образовываться посредством как π, π -, так и p, π -сопряжения. Совокупность характерных свойств таких сопряженных систем была объединена общим понятием *ароматичности*. Концепция ароматичности имеет свою историю, когда на протяжении ряда лет применялись различные подходы к описанию этого понятия.

Бензол как прототип ароматических соединений. В 1865 г. Ф. А. Кекуле предложил описывать бензол при помощи двух структур, между которыми осциллирует молекула бензола:



структуры Кекуле

В то же время любая индивидуальная структура Кекуле не может объяснить симметрию и характерную реакционную способность бензола. По данным рентгеноструктурного и электронографического исследования бензол представляет собой плоский правильный шестиугольник с валентными углами 120° . Все углерод-углеродные связи равноценны, длина их составляет 0,139 нм, т. е. является промежуточной между длинами одинарной и двойной связей. Все атомы углерода находятся в состоянии sp^2 -гибридизации, и все σ -связи С—С и С—Н лежат в одной плоскости (рис. 2.12, а).

Каждый атом углерода в молекуле бензола имеет одну негибризованную p -орбиталь. Шесть этих орбиталей располагаются перпендикулярно плоскому σ -скелету и параллельно друг другу. При их взаимном перекрывании образует-

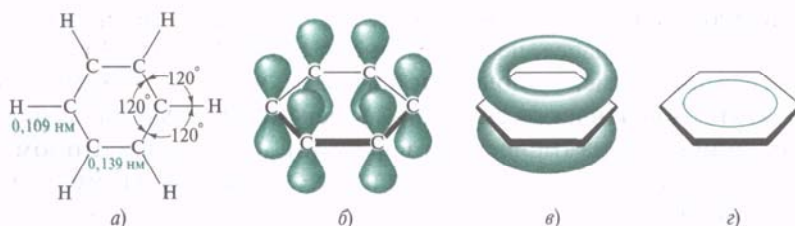
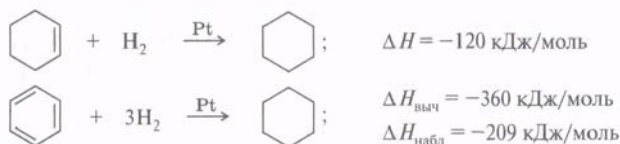


Рис. 2.12. Строение молекулы бензола

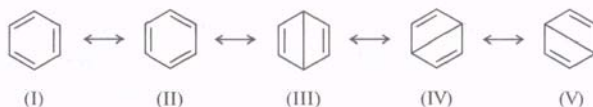
ся единое π -электронное облако, т. е. осуществляется круговое сопряжение (рис. 2.12, б). π -Электронная плотность равномерно распределена по всей циклической системе. Наглядно это можно изобразить в виде двух «бубликов», расположенных над и под плоскостью σ -связей (рис. 2.12, в), или кружком в цикле (рис. 2.12, г).

Определение теплот сгорания или гидрирования циклических соединений и сравнение экспериментальных значений с рассчитанными, исходя из предположения, что соединение содержит только изолированные двойные связи, является одним из доказательств ароматичности. При гидрировании циклогексена до циклогексана выделяется 120 кДж/моль теплоты. Если представить бензол структурой Кекуле с тремя двойными связями, то теплота гидрирования бензола должна быть в три раза больше теплоты гидрирования циклогексена:



Экспериментально определяемая величина намного меньше. Следовательно, бензол обладает меньшей энергией, чем гипотетический циклогексатриен. Термодинамическую стабильность бензола в данном случае можно выразить как разность теплот гидрирования, и она равна 151 кДж/моль. Это значение составляет эмпирическую энергию сопряжения (энергию делокализации). Для бензола энергия сопряжения на порядок выше, чем для бутадиена-1,3. Чтобы нарушить ароматическую систему бензола, нужно затратить количество энергии, равное этому значению.

Применение методов ВС и МОХ для описания структуры бензола. Согласно методу ВС, бензол представляет собой резонансный гибрид двух структур Кекуле (I) и (II) и трех структур Дьюара (III)–(V):



Вклад канонических структур (I) и (II) одинаков и больше, чем вклад структур (III)–(V), так как в структурах Дьюара центральная связь должна быть слабее остальных, а значит, энергия таких структур больше. Волновая функция основного состояния имеет следующий вид:

$$\Psi = a(\psi_1 + \psi_2) + b(\psi_3 + \psi_4 + \psi_5).$$

Определение коэффициентов (весовых множителей) при расчете по принципу минимума энергии дает отношение $a^2/b^2 = 39/7$, т. е. вклад одной структуры Кекуле составляет 39%, одной структуры Дьюара — 7,3%. Следовательно, структуру бензола можно представить как суперпозицию, состоящую из наложения 78% структур Кекуле и 22% структур Дьюара. Важным следствием теории ВС является вывод, что бензол как резонансный гибрид стабильнее, чем любая из канонических структур.

При комбинации шести p -АО бензола по методу МОХ получают шесть π -МО (рис. 2.13). Среди этих шести МО три связывающие и три разрыхляющие (антисвязывающие). МО Ψ_1 с наиболее низкой энергией охватывает все шесть атомов углерода. На этой орбитали нет узловых плоскостей, все взаимодействия между атомами углерода связывающие. Две связывающие МО Ψ_2 и Ψ_3 равноценны по энергии. Они имеют по одной узловой плоскости. Узловая плоскость орбитали Ψ_2 перпендикулярна узловой плоскости орбитали Ψ_3 . Общая симметрия связывающих МО бензола свидетельствует о равномерном распределении электронной плотности. Распределение электронной плотности на МО (см. рис. 2.13) характеризуется квадратом коэффициентов C_{jm}^2 , числовые значения которых приведены рядом с очертаниями соответствующих орбиталей. Порядки π -связей составляют 0,667, суммарная электронная плотность на каждом атоме углерода равняется 1, индекс свободной валентности — 0,40.

Полная энергия π -электронов бензола, рассчитанная по методу Хюккеля, составляет $6\alpha + 8\beta$, в то время как энергия трех локализованных π -связей рав-

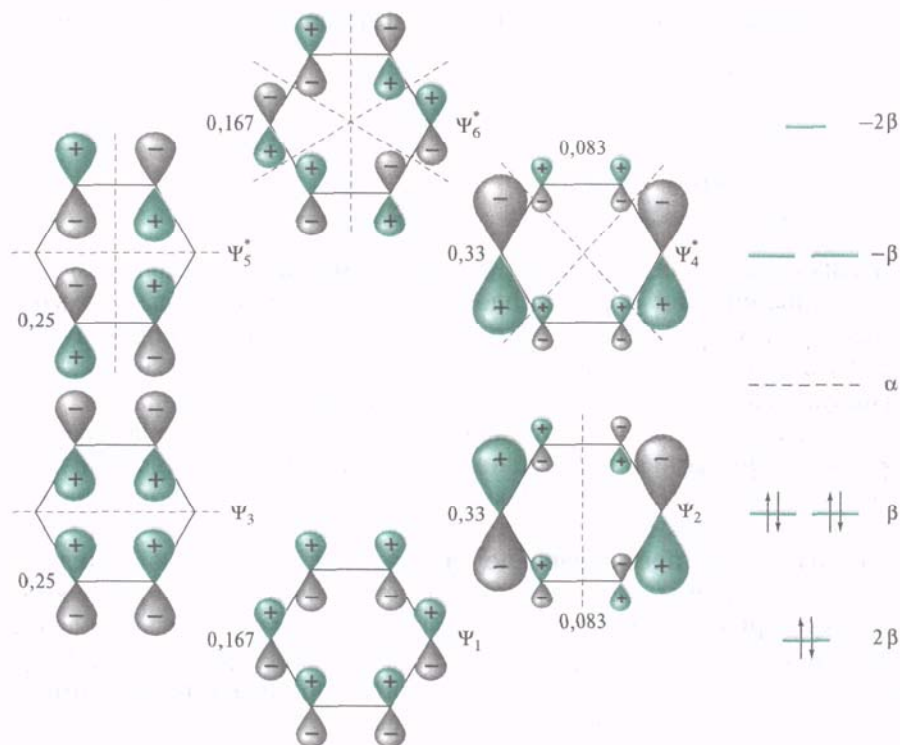


Рис. 2.13. Схематическое представление уровней энергии и МО молекулы бензола

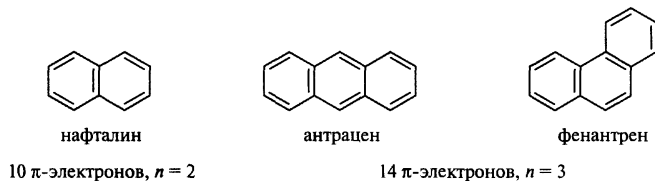
на $6\alpha + 6\beta$. Следовательно, выигрыш в энергии, который имеет система с круговым сопряжением, составляет 2β . Это очень большое значение, и оно позволяет сделать вывод о том, что ароматическая система с замкнутой цепью сопряжения значительно беднее энергией (термодинамически стабильнее), чем соответствующая система с открытой цепью сопряжения.

Критерии ароматичности. На основании теоретических расчетов и экспериментального изучения циклических сопряженных систем было установлено, что соединение ароматично, если оно имеет:

- плоский циклический σ -скелет;
- сопряженную замкнутую π -электронную систему, охватывающую все атомы цикла и содержащую $4n + 2$ π -электронов.

Число π -электронов в сопряженной системе должно соответствовать формуле $4n + 2$, где $n = 0, 1, 2, 3$ и т. д. (натуральный ряд чисел). Эта формула известна как *правило Хюккеля*. Критерии ароматичности позволяют отличать сопряженные ароматические системы от всех других. Бензол содержит секстет π -электронов и соответствует правилу Хюккеля при $n = 1$. Такие циклические сопряженные системы, как циклобутadiен ($4n + 2 = 4$ при $n = 0,5$) или циклооктатетраен ($4n + 2 = 8$ при $n = 1,5$), не соответствуют правилу Хюккеля и не обладают свойствами ароматических соединений.

Конденсированные ароматические системы. Правило Хюккеля было сформулировано для плоских моноциклических систем. Но его можно применить и к плоским конденсированным системам, в которых нет атомов, являющихся общими более чем для двух циклов. К таким системам относятся многоядерные ароматические углеводороды — нафталин, антрацен, фенантрен:



В этих соединениях все атомы углерода находятся в состоянии sp^2 -гибридизации, циклический σ -скелет плоский, π -электронное облако охватывает все атомы углерода циклов, число π -электронов подчиняется правилу Хюккеля. В конденсированных аренах нет полной выравненности электронной плотности, и они относительно менее термодинамически стабильны.

Многие ароматические полициклические углеводороды обладают канцерогенными свойствами и интенсивно изучаются в связи с проблемами возникновения и профилактики рака. Некоторые канцерогенные ароматические соединения обнаружены в табачном дыме.

Небензоидные ароматические соединения. Существуют циклические сопряженные системы, не содержащие шестичленных циклов, но соответствующие критериям ароматичности и обладающие ароматическими свойствами. Правило Хюккеля не ограничивает проявление ароматичности только нейтральными частицами. Как это ни удивительно, но ароматическими могут быть некоторые карбанионы и карбокатионы.

Нейтральная молекула циклопентадиена не является ароматической, поскольку один из атомов углерода (в метиленовой группе) находится в состоя-

нии sp^3 -гибридизации и не имеет p -АО, необходимой для создания единой замкнутой сопряженной системы, поэтому этот цикл в целом не должен быть плоским. Атомы водорода метиленовой группы весьма подвижны. При действии на цикlopentadiен натрием в тетрагидрофуране или гидридом натрия в 1,2-диметоксиэтane отщепляется протон и образуется цикlopentadiенид-ион:



После разрыва связи C—N у атома углерода остается два электрона. Теперь все атомы углерода находятся в sp^2 -гибридном состоянии, в молекуле имеются плоский циклический σ -скелет и единая замкнутая сопряженная система, содержащая на пяти p -орбиталях шесть π -электронов. Таким образом, циклопентадиенид-ион соответствует всем критериям ароматичности. Чтобы отразить равномерное распределение отрицательного заряда, циклопентадиенид-ион изображают структурой с кружком и знаком «минус» в кружке:

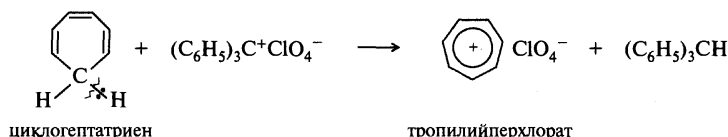


Циклопентадиенид-ион является π -избыточной системой и может выступать донором электронной плотности по отношению к атомам или молекулам, имеющим вакантные орбитали. Он образует с ионами металлов так называемые металлоцены, примером которых может служить ферроцен (см. 2.1.2).

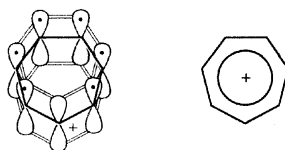
В ферроцене ион железа находится на равном расстоянии между двумя параллельными плоскостями циклопентадиенид-ионов. Такое расположение получило название «сэндвичевой структуры». Все расстояния С—С в каждом пятичленном цикле одинаковы и равны 0,141 нм (очень близки межатомным расстояниям в бензоле 0,139 нм). Параллельные плоскости пятичленных циклов находятся на расстоянии 0,340 нм. π -Комплекс образуется путем перекрытия связывающих π -МО двух циклопентадиенид-ионов с вакантными АО катиона Fe^{2+} . Ферроцен — устойчивое соединение, он выдерживает нагревание до 470 °С и не разлагается при кипячении с водными растворами хлороводородной кислоты или гидроксида натрия. Производное ферроцена — ферроцерон — стимулирует процессы кроветворения и применяется при железодефицитных анемиях. Получены и другие металлоцены — соединения кобальта, никеля, хрома, титана и других металлов.

Циклогептатриен — циклическая система, содержащая семь атомов углерода и шесть π -электронов. И в этом случае атом углерода метиленовой группы находится в состоянии sp^3 -гибридизации и не имеет p -орбитали. При отщеплении от метиленовой группы водорода в виде гидрид-иона, например,

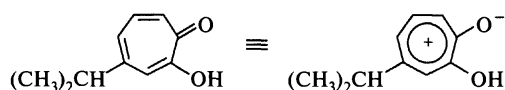
под действием трифенилметильного катиона, образуется циклогептатриенил-катион (тропилий-катион):



В тропиий-катионе появляется седьмая p -орбиталь, которая вакантна, и она перекрывается с соседними p -орбиталями с образованием единой сопряженной системы. Тропиий-катион удовлетворяет критериям ароматичности. Положительный заряд равномерно распределяется по всей системе. Семичленное кольцо лежит в одной плоскости, расстояния С—С равны 0,140 нм:



В природе довольно широко распространена семичленная ароматическая система трополона. Некоторые производные трополона являются природными антибиотиками — фунгицидами. В древесине разных видов туи содержатся изомерные изопропилтрополон, называемые туяплицинами. В масле формозского кедра был найден β -туяплицин:



Еще одним примером небензойдных ароматических соединений является азулен. Азулен представляет собой углеводород, содержащий конденсированные семичленный и пятичленный циклы. Каждый из десяти атомов углерода азулена находится в состоянии sp^2 -гибридизации. Единая сопряженная система содержит 10 π -электронов. Азулен ароматичен и обладает высокой энергией стабилизации (180 кДж/моль). В отличие от других ароматических углеводородов, азулен (I) обладает дипольным моментом (1,08 D). Наличие дипольного момента заставляет предполагать, что значительный вклад в строение азулена вносит структура (II), в которой одно кольцо представляет собой цикlopентадиенид-ион, а второе — ароматический тропилий-катион:



Сам азулен в природе не встречается, он был получен синтетическим путем. Производные азулена содержатся в эфирных маслах ряда лекарственных растений, в том числе в ромашке аптечной, эвкалипте, некоторых видах полыни, с чем связывают противовоспалительное действие этих растений.

Простой графический метод оценки ароматичности циклических систем. Для выяснения вопроса, является ли данная циклическая система ароматической, и для оценки энергии стабилизации, получаемой по методу МОХ, можно использовать упрощенный мнемонический прием, основанный на применении *круга Фроста*. Для этого правильный

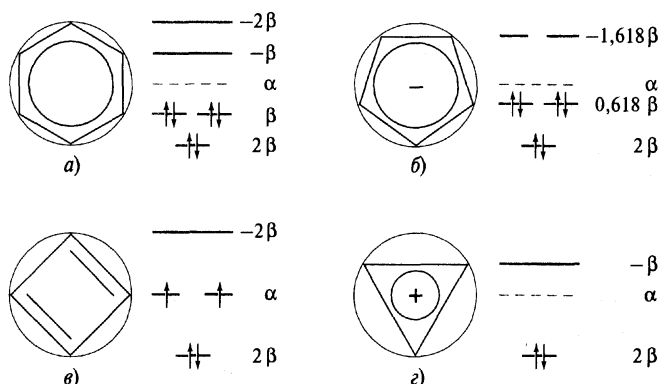


Рис. 2.14. Применение круга Фроста для оценки ароматичности циклических систем: а — бензол; б — циклогептадиенид-ион; в — циклобутadiен; г — циклопропенил-катион

многоугольника с n сторонами вписывают в круг с диаметром, равным 4β . Одна из вершин многоугольника должна находиться в нижней точке. Точки, в которых вершины многоугольника касаются круга, определяют уровни энергии орбиталей (рис. 2.14).

Расположенные ниже пунктирной линии орбитали — связывающие, выше — разрыхляющие, сама пунктирная линия соответствует уровню энергии несвязывающей орбитали. В бензоле и циклопентадиенид-ионе все π -электроны расположены попарно на связывающих орбиталях. В представленном для сравнения с ароматическими соединениями циклобутadiене два π -электрона должны располагаться на связывающей орбитали, а два других в соответствии с правилом Гунда по одному на двух одинаковых по энергии несвязывающих орбиталях. Эти два неспаренных электрона на несвязывающих орбиталях не участвуют в стабилизации молекулы. Циклобутadiен крайне неустойчив и проявляет высокую реакционную способность. Он может быть стабилизирован в матрице только при низких температурах (35 К). Эти свойства циклобутadiена согласуются со структурой бирадикала, предсказанной на основании подхода с использованием круга Фроста. Системы с 4 π -электронами, как циклобутadiен, иногда называют антиароматическими.

В отличие от циклобутadiена, циклопропенил-катион ароматичен (подчиняется правилу Хюккеля при $n = 0$). Он имеет всего два π -электрона, которые занимают связывающую орбиталь с уровнем энергии 2β , что указывает на термодинамическую стабильность циклопропенил-катиона.

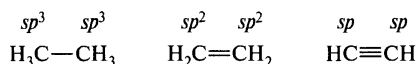
2.3. Взаимное влияние атомов в молекулах и способы его передачи

Составляющие молекулу атомы испытывают взаимное влияние, передающееся с помощью *электронных и пространственных эффектов*.

Электронные эффекты характеризуют способность заместителей передавать свое влияние по цепи ковалентно связанных атомов. Происходящее в результате этого процесса перераспределение электронной плотности приводит к изменению электронного состояния соседних связей. При этом заместитель также испытывает на себе влияние окружающих фрагментов молекулы, с которыми он связан. Влияние заместителя (особенно если он несет на себе заметный положительный или отрицательный заряд) может передаваться и не через химические связи, а через пространство. В этом случае определяющее значение имеет пространственное расположение заместителя и того фрагмента молекулы, на который передается его электронное влияние.

2.3.1. Индуктивный эффект

Одним из свойств ковалентной связи является возможность смещения электронной плотности связи в сторону одного из партнеров. Электронная плотность ковалентной связи между двумя тождественными атомами распределена равномерно. Такая связь считается неполярной, например, в этане, этилене, ацетилене:



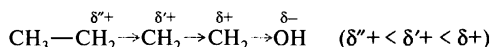
Атом углерода часто бывает связан с более электроотрицательным атомом — галогеном, кислородом, азотом. В молекулах галогенопроизводных, спиртов, аминов, альдегидов и кетонов содержатся полярные связи, вследствие чего на атоме углерода, соединенном с гетероатомом, возникает дефицит электронной плотности, т. е. частичный положительный заряд, обозначаемый « δ^+ », а на гетероатоме — избыток электронной плотности, обозначаемой « δ^- »:



Полярность одной ковалентной связи является причиной смещения электронной плотности соседних σ -связей также в сторону более электроотрицательного элемента. Влияние диполя ковалентной связи передается по цепи σ -связей по механизму электростатической индукции.

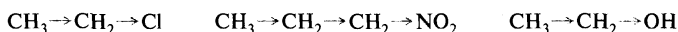
Индуктивный эффект (I -эффект) — это передача электронного влияния заместителей по цепи σ -связей.

Индуктивный эффект передается по цепи σ -связей с постепенным затуханием и, как правило, через три-четыре связи он уже не проявляется. В наибольшей степени этот эффект сказывается на ближайших соседних связях:



Графически I -эффект обозначается стрелкой на конце валентной черты, направленной острием в сторону более электроотрицательного атома. Направление поляризации связи можно установить, используя шкалу электроотрицательности элементов по Полингу (см. 2.1.3). Направление индуктивного эффекта заместителя качественно оценивают, сравнивая с практически неполярной связью C—H и полагая I -эффект атома водорода равным нулю. Заместители, смещающие электронную плотность σ -связи сильнее, чем атом водорода, проявляют отрицательный I -эффект ($-I$ -эффект). Такие электрооттягивающие заместители снижают электронную плотность в системе σ -связей в целом, и их называют *электроноакцепторными*. Большинство функциональных групп — галогены, OH, NH₂, NO₂, COOH и др. — проявляют отрицательный I -эффект, причем тем сильнее, чем больше электроотрицательность соответствующего гетероатома:

— I -Эффект заместителя



Электроноподающие заместители повышают электронную плотность в цепи σ -связей по сравнению с атомом водорода, т. е. проявляют $+I$ -эффект и являются *электронодонорными*. К ним относятся атомы с низкой электроотри-

цательностью (Li, Mg, Na, Si и др.), а также отрицательно заряженные атомы или группы, обладающие избытком электронной плотности, которую они стремятся перераспределить на соседние связи:

+I-Эффект заместителя

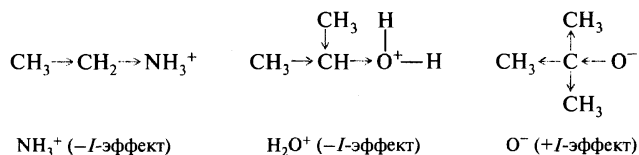


Алкильные группы, связанные с атомами углерода в sp^2 - или sp -гибридном состоянии, проявляют +I-эффект. Например, в молекуле пропена атом углерода метильной группы, находящийся в sp^3 -гибридном состоянии, менее электроотрицателен, чем sp^2 -гибридизованные атомы углерода двойной связи. Поэтому метильная группа выступает в роли электронодонора и ее влияние в первую очередь испытывает π -связь. Смещение электронной плотности π -связи обозначают изогнутой стрелкой, как показано на примерах пропена и толуола:



Алкильные группы проявляют +I-эффект только в растворе, в газовой фазе они могут обнаруживать и –I-эффект, т. е. оттягивать электронную плотность эффективнее, чем атом водорода.

Наибольшего значения индуктивные эффекты достигают в том случае, когда на атоме или группе атомов имеется полный заряд. Ионы индуцируют особенно сильное смещение электронной плотности, которое распространяется далеко по цепи:



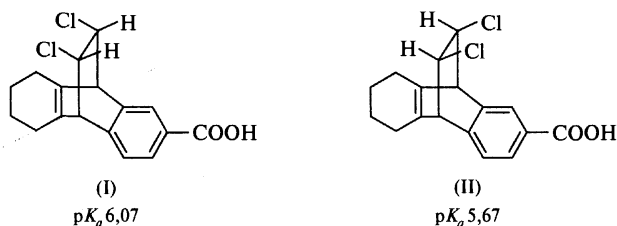
Данные о характере индуктивных эффектов алкильных, функциональных и заряженных групп приведены в табл. 2.4.

Таблица 2.4. Электронные эффекты некоторых заместителей

Заместитель	Электронные эффекты		Характер совместного действия
	индуктивный	мезомерный	
Алкильные группы (R)	+I	—	Электронодонорный
—O [—]	+I	+M	
—NH ₂ , —NHR, —NR ₂	—I	+M	
—OH, —OR	—I	+M	
—NH ₃ ⁺ , —NR ₃ ⁺	—I	—	
Галогены (F, Cl, Br, I)	—I	+M	Электроноакцепторный
>C=O	—I	—M	
—COOH, —COOR	—I	—M	
—NO ₂	—I	—M	
—C≡N	—I	—M	
—SO ₃ H	—I	—M	

Эффект поля. Влияние заместителей на реакционный центр, передающееся не через связи, а непосредственно через пространство или через молекулы растворителя по механизму диполь-дипольного взаимодействия, называют эффектом поля (*F*-эффект). Экспериментально разделить индуктивный эффект и эффект поля очень трудно. Эффект поля зависит от геометрии молекулы и осуществляется, когда взаимодействующие группы сближены в пространстве.

Доказательством существования эффекта поля служит установленный факт влияния заместителей на константу диссоциации карбоксильной группы в жестких системах, где пространственное положение заместителя закреплено. Например, в представленных ниже изомерах (I) и (II) индуктивное влияние атомов хлора на кислотность одинаково, так как атомы хлора и карбоксильная группа разделены одинаковым числом однотипных связей. В изомере (II) атомы хлора находятся в пространстве ближе к карбоксильной группе, чем в изомере (I). Влияние атомов хлора, передаваемое в изомере (II) по полю через пространство, приводит к увеличению его кислотности:



Экспериментальные и расчетные данные по распределению плотности зарядов показывают, что в некоторых случаях эффекты поля играют более важную роль в передаче электронного влияния заместителя, чем индуктивные эффекты. Как правило, индуктивный эффект и эффект поля действуют вместе и определить вклад каждого из них в суммарное влияние заместителя практически невозможно. Поэтому в дальнейшем будет применяться понятие индуктивного эффекта, подразумевающее совместное действие через связи и через пространство.

2.3.2. Мезомерный эффект

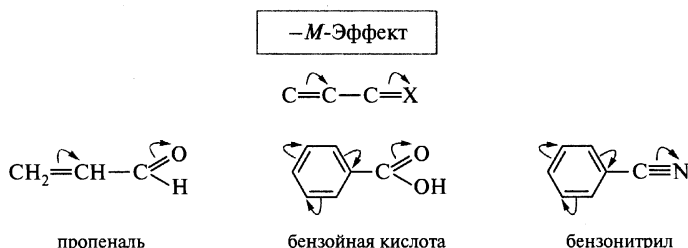
В перераспределении электронной плотности в сопряженной системе под влиянием заместителя, являющегося участником этой сопряженной системы, основную роль играют π -электроны делокализованных ковалентных связей.

Мезомерный эффект, или эффект сопряжения (*M*-эффект), — это передача электронного влияния заместителей по сопряженной системе.

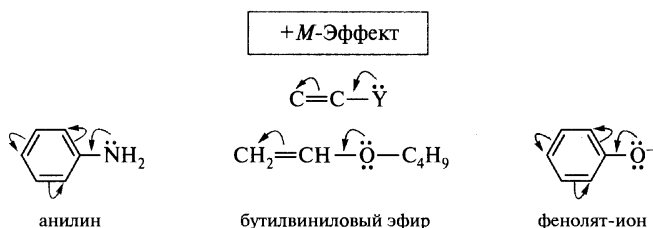
Заместитель может вносить в систему сопряжения π -связь (π, π -сопряжение) или p -АО, которая может быть либо вакантной, либо занятой одним электроном или неподеленной парой электронов (p, π -сопряжение). С точки зрения теории МО мезомерный эффект отражает тот факт, что p -орбитали заместителя, перекрываясь с орбиталями π -связей, образуют делокализованную орбиталь более низкой энергии. В результате проявления заместителем мезомерного эффекта распределение электронной плотности в сопряженной откры-

той углеродной цепи или в ароматической системе отличается от того распределения, которое имело бы место в отсутствие этого заместителя. В отличие от индуктивного эффекта, мезомерный эффект передается по сопряженной системе без затухания. Данные о характере мезомерных эффектов заместителей представлены в табл. 2.4.

Заместители, понижающие электронную плотность в сопряженной системе (сдвигающие электронную плотность в свою сторону), проявляют отрицательный мезомерный эффект ($-M$ -эффект) и являются *электроноакцепторными*. К ним относятся заместители, содержащие кратные связи атома углерода с более электроотрицательным гетероатомом:

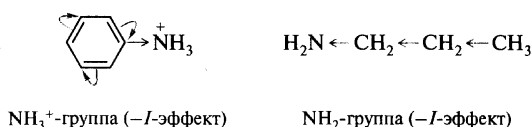


Заместители, повышающие электронную плотность в сопряженной системе (сдвигающие электронную плотность от себя в сторону сопряженной системы), проявляют положительный мезомерный эффект ($+M$ -эффект). К ним относятся заместители, содержащие гетероатом с неподеленной парой электронов или имеющие отрицательный заряд. Эти заместители являются *электронодонорными* и за счет включения в состав сопряженной системы своей пары электронов создают избыточность электронной плотности в цепи сопряжения. Например, под влиянием электронодонорной аминогруппы в молекуле анилина происходит перераспределение электронной плотности в бензольном кольце с наибольшим ее увеличением в *орто*- и *пара*-положениях. Ниже приведены и другие примеры p, π -сопряжения:



Индуктивный и мезомерный эффекты заместителя не обязательно совпадают по направлению. При оценке влияния заместителя на распределение электронной плотности в молекуле необходимо учитывать результирующее действие этих эффектов. Так, в анилине отрицательный индуктивный эффект аминогруппы должен был бы приводить к поляризации связей бензольного кольца в сторону атома азота, т. е. в обратном направлении по сравнению с направлением мезомерного эффекта. Однако отрицательный индуктивный эффект аминогруппы перекрывается более сильным положительным мезомерным эффектом. За редким исключением (атомы галогенов) мезомерный эффект превалирует над индуктивным.

При взаимодействии анилина с минеральными кислотами неподеленная пара электронов атома азота образует связь с протоном и протонированная аминогруппа теряет способность к проявлению положительного мезомерного эффекта. Аммониевый ион по отношению к бензольному кольцу выступает в роли сильного электроноакцептора. Это же действие аминогруппа проявляет и тогда, когда она не сопряжена с кратными связями:



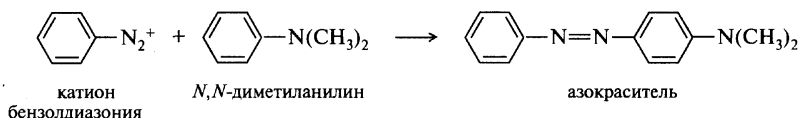
Результат суммарного действия индуктивного и мезомерного эффектов для некоторых заместителей приведен в табл. 2.4. Перераспределение электронной плотности в молекулах органических соединений с учетом суммарного действия электронных эффектов составляет основу сравнительной оценки возможностей молекулы вступать в тот или иной тип взаимодействия.

Индуктивный и мезомерный эффекты влияют на свойства соединений как в статическом, так и в динамическом состоянии.

2.3.3. Пространственные эффекты

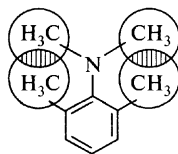
На реакционную способность молекул могут оказывать влияние пространственные (стерические) эффекты, обусловленные определенным расположением групп атомов в пространстве.

Влияние электронных эффектов может изменяться или даже полностью нивелироваться под действием пространственных. Это отчетливо выявляется при сопоставлении реакционной способности *N,N*-диметиланилина и *N,N*,2,6-тетраметиланилина. В молекуле *N,N*-диметиланилина диметиламиногруппа $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ как электронодонор вступает в сопряжение с бензольным кольцом за счет взаимодействия неподеленной пары электронов атома азота с делокализованными орбиталями π -связи кольца. В результате такого p, π -сопряжения происходит активирование бензольного кольца, а в *орто*- и *пара*-положениях образуется относительный избыток электронной плотности. Это приводит к тому, что *N,N*-диметиланилин легко вступает в реакцию азосочетания, характерную для «богатых» электронной плотностью ароматических соединений:



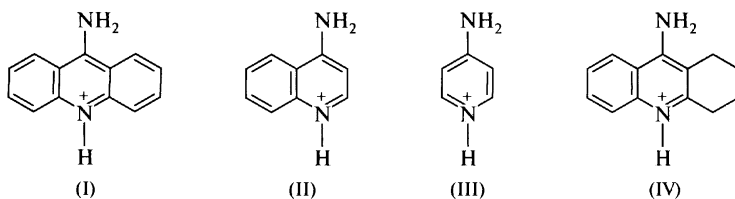
Если же в молекулу *N,N*-диметиланилина в оба *орто*-положения бензольного кольца введены метильные группы, то способность молекулы вступать в реакцию азосочетания исчезает. Причиной такого изменения реакционной способности является пространственный эффект. Сами по себе метильные группы, находящиеся в *орто*-положениях кольца, не могут препятствовать атаке катионом диазония в *пара*-положение. Но поскольку метильные группы занимают определенную область пространства, то они не дают возможности расположиться диметиламиногруппе в той же плоскости, что и бензольное

кольцо. В результате *p*-АО с неподеленной парой электронов атома азота теряет параллельность по отношению к *p*-орбиталям кольца и соответственно не перекрывается с ними. Электронодонорный эффект диметиламиногруппы не проявляется, и вследствие этого активация бензольного кольца не происходит. В этом случае говорят о пространственных препятствиях сопряжению:



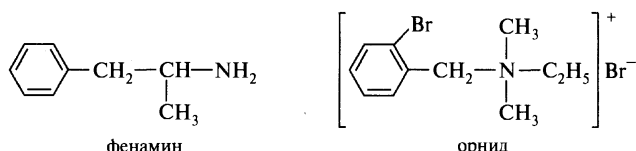
Поскольку заместители имеют физически реальные объемные размеры, пространственные эффекты часто проявляются в форме препятствий, не позволяющих реагирующим частицам подойти друг к другу. В этом случае реакционная способность того или иного участка молекулы определяется не столько характером распределения электронной плотности, сколько просто размерами отдельных групп или фрагментов молекулы, например, в реакциях бимолекулярного нуклеофильного замещения (см. 13.4.1).

Пространственные факторы играют важную роль в проявлении биологического действия органических соединений и в протекании реакций в живых системах. К настоящему времени по этой проблеме накоплен большой фактический материал. В последующих главах будут рассматриваться подобные случаи для конкретных представителей классов органических соединений. В настоящем разделе приведено лишь несколько примеров. Так, при изучении химиотерапевтических свойств катионных производных **аминоакридина** было установлено, что антибактериальная активность зависит от площади плоской части ароматической гетероциклической молекулы. Для катиона 9-аминоакридиния (I) она составляет 0,38 нм². Катионы 4-аминохинолиния (II) и 4-аминопиридиния (III), имеющие площадь плоской поверхности 0,28 и 0,17 нм² соответственно, антибактериальной активностью не обладают. В результате гидрирования одного из бензольных колец 9-аминоакридиний-катиона циклогексановое кольцо становится неплоским и, несмотря на структурное сходство с родоначальной молекулой, 9-амино-1,2,3,4-тетрагидроакридиний-катион (IV) полностью утрачивает антибактериальную активность:

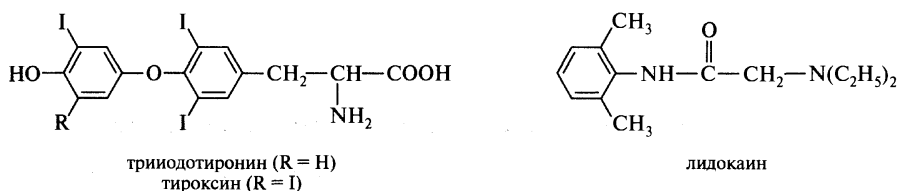


Другим примером подобного рода служит **фенамин**, являющийся сильным стимулятором ЦНС. Если в молекуле фенамина заменить плоское бензольное кольцо на неплоское циклогексановое или циклогексановое кольцо, то произойдет значительное ослабление фармакологического эффекта. Вероятно, поверхность рецепторов, с которыми фенамин вступает во взаимодействие, также имеет плоскостное строение. В целом для проявления биологического действия необходима определенная ориентация трехмерной структуры лекар-

ственного вещества относительно соответствующего рецептора. Так, гипотензивный эффект **орнида** продолжает сохраняться при замене в бензольном кольце атома брома на атом хлора, иода, метильную или нитрогруппу, но исчезает, если атом брома заменяется на атом водорода. Следовательно, для проявления гипотензивного действия необходимо соблюдение определенных объемов *орто*-заместителей.



Наличие двух атомов иода в положениях 3 и 5 бензольного кольца **тироксина** и **трийодотиронина** приводит к тому, что из-за пространственных затруднений бензольные кольца располагаются в перпендикулярных плоскостях. Доказано, что именно такое расположение является необходимым условием для проявления их тиреоидного действия.



Роль стерических факторов должна учитываться и в прогнозировании путей биотрансформации лекарственных веществ. Например, при синтезе местно-анестезирующего средства **лидокаина** с целью предохранения его от гидролиза в *орто*-положения бензольного кольца вводятся две метильные группы. Эти группы создают пространственные затруднения для протекания реакции гидролиза амидной связи (гидролиз — одна из широко распространенных реакций биотрансформации ксенобиотиков). Действительно, лидокаин обладает более длительным действием по сравнению с соединениями аналогичной структуры, в которых нет пространственных препятствий гидролизу.

Для выяснения проблем, связанных с пространственным строением молекул, полезно использовать молекулярные модели (см. 4.1). В настоящее время появились разнообразные компьютерные программы построения трехмерных изображений молекул, позволяющие оперировать моделями молекул в различных проекциях.

Глава 3

КЛАССИФИКАЦИЯ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

В процессе химических реакций происходит разрыв одних и образование новых химических связей с перераспределением электронной плотности атомов реагирующих веществ. Атом или группу атомов, участвующих в разрыве или образовании связей, называют *реакционным центром*. Способность соеди-

нения вступать в ту или иную химическую реакцию и реагировать с той или иной скоростью служит характеристикой его реакционной способности.

Реакционная способность соединения всегда должна рассматриваться только по отношению к партнеру. Для удобства одно из реагирующих соединений обозначают как *субстрат*, а действующее на него соединение как атакующий *реагент*. В органической химии субстратом называют то соединение, молекула которого поставляет для образования новой связи атом углерода.

Органических реакций очень много, и они весьма разнообразны. В связи с этим возникла необходимость в систематизации, позволяющей свести многообразие реакций к сравнительно небольшому числу типов.

3.1. Типы органических реакций и реагентов

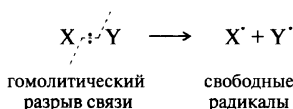
Для классификации органических реакций используют следующие признаки:

- характер изменения связей в реагирующих веществах;
- направление реакции;
- число молекул, принимающих участие в стадии, определяющей скорость реакции.

3.1.1. Характер изменения связей в субстрате и реагенте

По этому признаку реакции подразделяют на радикальные, ионные и согласованные.

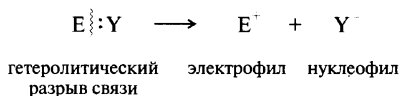
Радикальные реакции. При *гомолитическом* разрыве ковалентной связи образуются радикальные реагенты, имеющие по одному неспаренному электрону:



Свободный радикал — это атом или группа атомов с неспаренным валентным электроном.

Примерами радикальных реагентов являются атомы галогенов $\text{Br} \cdot$, $\text{Cl} \cdot$, гидроксильные $\text{HO} \cdot$, гидропероксильные $\text{HOO} \cdot$, алкилпероксильные $\text{ROO} \cdot$ и алкильные $\text{R} \cdot$ радикалы. Наличие неспаренного электрона служит причиной низкой стабильности и, наоборот, высокой реакционной способности свободных радикалов. Высокая реакционная способность радикальных частиц объясняется их стремлением достроить внешний электронный уровень до устойчивого октета. Однако существуют и относительно стабильные свободные радикалы, у которых имеется возможность делокализации неспаренного электрона по системе сопряженных кратных связей, например, трифенилметильный $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C} \cdot$, бензильный $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2 \cdot$ и аллильный $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2 \cdot$ радикалы.

Ионные реакции. При *гетеролитическом* разрыве ковалентной связи пара электронов отходит к одному из партнеров по связи. При этом образуются электрофильные и нуклеофильные частицы:



Электрофильные реагенты — это частицы, образующие новые ковалентные связи за счет пары электронов партнера (обозначаются символами E или E⁺).

Нуклеофильные реагенты — это частицы, образующие новые ковалентные связи со своим партнером, предоставляя для этого пару электронов (обозначаются символами :Nu или Nu⁻).

Некоторые электрофильные и нуклеофильные реагенты представлены ниже:

Электрофильные реагенты

Положительно заряженные ионы

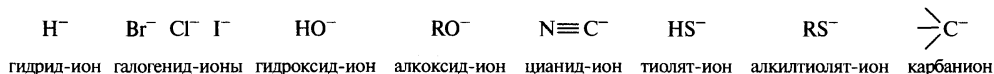


Нейтральные молекулы, имеющие электронодефицитный центр



Нуклеофильные реагенты

Отрицательно заряженные ионы



Нейтральные молекулы, имеющие неподеленную пару электронов



Доноры π-электронов



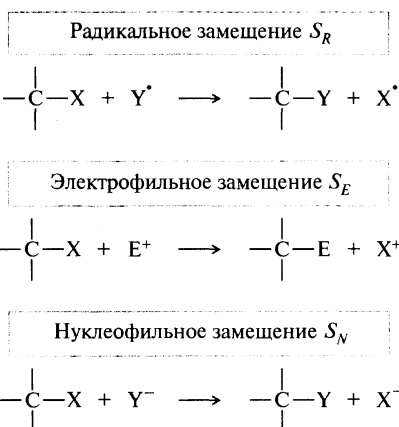
Электрофильные и нуклеофильные частицы могут участвовать в реакциях и в качестве промежуточных частиц — ионных интермедиатов.

Согласованные (синхронные) реакции. В данных реакциях разрыв старых и образование новых связей происходит одновременно без участия радикальных или ионных частиц. Эти реакции протекают через циклическое переходное состояние. Реакции такого типа называют перicyклическими.

3.1.2. Направление реакции

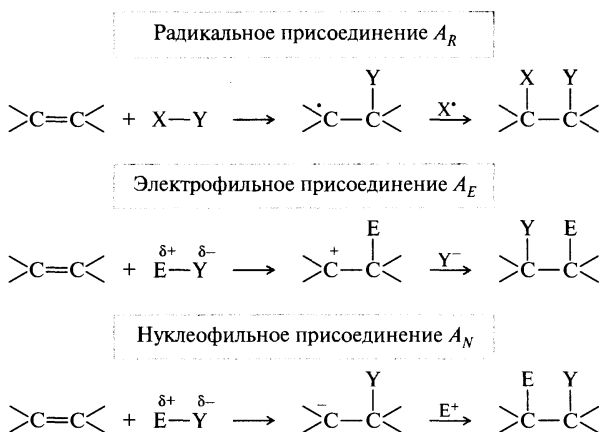
По направлению процесса органические реакции делят на несколько основных типов.

Реакции замещения. Их обозначают символом S (от англ. *substitution*). Замещение в зависимости от природы атакующего реагента может быть радикальное, электрофильное или нуклеофильное:

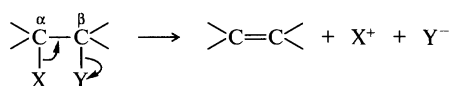


Замещаемая часть субстрата X называется *уходящей группой*. Группа, уходящая без пары электронов, называется *электрофугом*; уходящая с парой электронов — *нуклеофугом*. При радикальном замещении уходящий свободный радикал тут же вступает в дальнейшую реакцию.

Реакции присоединения. Эти реакции обозначают символом A (от англ. *addition*). Присоединение к кратным связям может происходить по трем возможным механизмам (на примере связи $C=C$):

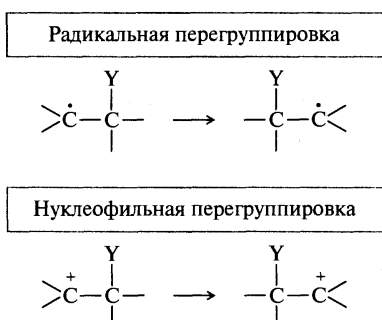


Реакции отщепления (элиминирования). Их обозначают символом E (от англ. *elimination*). Как правило, эти реакции осуществляются как β -элиминирование, когда отщепляющиеся группы уходят от соседних атомов углерода:



Группы X и Y могут уходить последовательно или одновременно, они могут объединяться либо не объединяться.

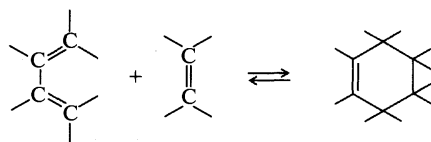
Перегруппировки. В процессе перегруппировок происходит переход (миграция) атомов или групп от одного атома к другому. Наиболее распространенный вид перегруппировок — 1,2-перегруппировки (1,2-сдвиги). В этом случае мигрирующая группа переходит к соседнему атому. Мигрирующая группа может переходить с одним или парой электронов:



Перициклические реакции. Образование связей по концам реагирующих молекул происходит согласованно с одновременным перераспределением π -связей внутри циклического переходного состояния.

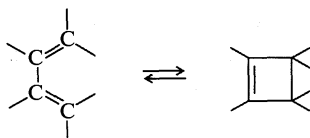
К перициклическим реакциям относятся циклоприсоединение, электроциклические реакции, сигматропные перегруппировки, реакции переноса групп.

В процессе *циклоприсоединения* две ненасыщенные молекулы соединяются с образованием циклического аддукта с перераспределением и общим уменьшением кратности связей:

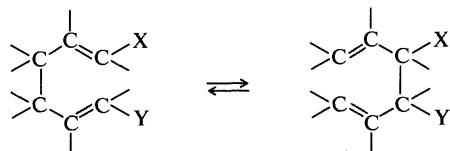


Реакция, обратная циклоприсоединению, называется циклораспадом.

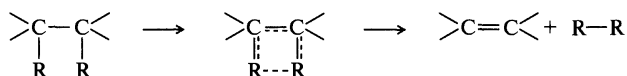
В *электроциклических* реакциях циклизация включает образование σ -связи между концами сопряженной линейной π -электронной системы:



Сигматропные перегруппировки включают разрыв σ -связи в исходной молекуле и образование новой σ -связи между ранее несвязанными атомами:



В реакциях *переноса групп* происходит синхронный обмен связей по кольцу. Уходящие группы образуют новую молекулу с углерод-углеродной связью, а в исходном субстрате происходит повышение кратности связи:

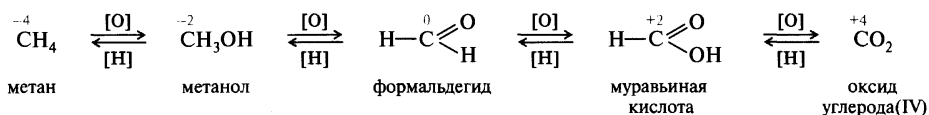


Окислительно-восстановительные реакции. В ходе этих реакций меняется степень окисления атома углерода, выступающего в роли реакционного центра. Процесс окисления включает переход электронов от органического субстрата к реагенту-окислителю, а процесс восстановления — передачу электронов реагента органическому субстрату.

Окислительно-восстановительный характер органических реакций выявляется не так наглядно, как в случае неорганических. В некоторых реакциях происходит прямой перенос электронов, тогда как механизм других не включает стадии непосредственного переноса электронов. В классификации таких реакций учитывается изменение степени окисления атома углерода, являющегося реакционным центром.

Окисление органических соединений — это процесс удаления водорода с образованием кратной связи или новой связи между атомом углерода и гетероатомом более электроотрицательным, чем водород. Восстановление представляет собой процесс, обратный окислению.

Окислительно-восстановительный ряд показан на примере последовательного окисления метана в диоксид углерода:



Многие из окислительно-восстановительных реакций входят в первые четыре типа реакций, перечисленных выше. Однако есть и реакции, механизмы которых отличаются от указанных.

Существуют разные способы передачи электронов от одной молекулы к другой:

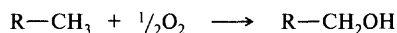
- прямой перенос электрона, когда источником электронов служит металл или ион металла (например, $Fe^{2+} \longrightarrow Fe^{3+}$). К этому способу относится окисление свободных радикалов до положительного иона или восстановление радикалов до отрицательного иона, а также реакции электролитического восстановления или окисления;

- гидридный перенос, когда передача электронов происходит путем переноса гидрид-иона H^- от субстрата или к нему. Примером такой реакции является восстановление альдегидов и кетонов с помощью алюмогидрида лития или борогидрида натрия;

- перенос атома водорода, представляющий собой свободнорадикальный разрыв связи $R-H$ и соответствующий перенос $H^\cdot$;

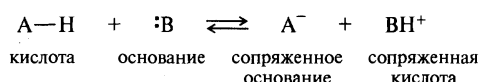
- прямое взаимодействие органического субстрата с кислородом, приводящее к получению продукта с ковалентно связанным кислородом. Формаль-

ным примером может служить алифатическое гидроксилирование — один из путей биотрансформации лекарственных средств в организме:



Механизм конкретной реакции окисления или восстановления может существенно изменяться в зависимости от природы окислителя или восстановителя.

Кислотно-основные взаимодействия. К ним относятся широко распространенные обратимые реакции ионной диссоциации:



3.1.3. Молекулярность реакций

По числу частиц, принимающих участие в скоростьопределяющей стадии реакции, органические реакции подразделяют на диссоциативные (мономолекулярные) и ассоциативные (бимолекулярные, тримолекулярные). Молекулярность реакции определяется либо числом частиц, претерпевающих разрыв и образование ковалентных связей, либо числом реагирующих частиц, необходимых для образования переходного состояния реакции. Мономолекулярными являются процессы распада молекулы на составные части или превращения молекулы вещества А в молекулу вещества В. Примером мономолекулярных реакций служат реакции нуклеофильного замещения, осуществляемые по механизму S_N1 (см. 13.4.2), и элиминирования по механизму $E1$ (см. 13.4.3). Бимолекулярными процессами являются реакции нуклеофильного замещения, протекающие по механизму S_N2 (см. 13.4.2) и элиминирования по механизму $E2$ (см. 13.4.3). Тримолекулярные реакции встречаются редко. Один из примеров таких реакций — гидрогалогенирование алкенов — представлен в гл. 8 (см. 8.4.1).

3.2. Представления о механизме реакций

Под механизмом реакции подразумевают детальное описание процесса, в результате которого исходные вещества превращаются в конечные продукты.

При изучении механизма реакций устанавливается, каким образом осуществляется каждая из стадий процесса, как происходит разрыв старых и образование новых связей, каковы состав и строение промежуточных частиц (интермедиатов), какое влияние оказывает растворитель (среда) на протекание реакций. Механизм реакции должен согласовываться с термодинамикой, кинетикой и стереохимией процесса. Его следует рассматривать как более или менее вероятную гипотезу, объясняющую экспериментальные факты. С появлением новых данных и сведений о более тонких деталях протекания реакции понимание механизма может претерпевать изменения.

Термодинамический аспект реакции. Он характеризуется изменением энтальпии ΔH , энтропии ΔS и свободной энергии ΔG в процессе реакции. Эти параметры связаны между собой уравнением

$$\Delta G = \Delta H - T \Delta S.$$

Величины ΔH , ΔS и ΔG не зависят от того, каким образом исходные вещества превращаются в продукты реакции, т. е. собственно от механизма реакции. Однако они служат критерием осуществимости и важными характеристиками конкретного химического процесса. Поскольку любая система стремится к своему наиболее устойчивому состоянию, то термодинамически предпочтительна та реакция, протекание которой сопровождается уменьшением свободной энергии, т. е. для которой значение ΔG является отрицательной величиной и высвобождается свободная энергия. Для обратимых реакций величина ΔG связана с константой равновесия реакции K_p :

$$\Delta G = -RT \ln K_p.$$

Если в процессе реакции свободная энергия остается неизменной ($\Delta G = 0$), то величина K_p равна 1 и исходные вещества могут превратиться в продукты только на 50%. При отрицательном значении ΔG величина K_p больше 1 и, следовательно, возрастает доля исходных веществ, способных превратиться в продукты (при $\Delta G = -12,56$ кДж/моль равновесие сдвинуто в сторону продуктов на 99,9%). Чем значительнее уменьшается свободная энергия при переходе к продуктам реакции, тем выше равновесная концентрация продуктов реакции.

Изменение энтальпии реакции можно определить из экспериментальных данных. При постоянном давлении $-\Delta H = Q$, т. е. теплоте реакции, которую можно измерить калориметрически. Изменение энтальпии также может быть вычислено по закону Гесса с использованием стандартных энтальпий образования ΔH° — теплового эффекта реакции образования данного соединения из элементов в стандартных условиях (при 298,15 K):

$$\Delta H^\circ = \sum \Delta H^\circ_{\text{прод}} - \sum \Delta H^\circ_{\text{реак}}.$$

Существуют справочные материалы по значениям стандартных энергий связи, однако для многих реакций расчеты при помощи таких данных дают лишь приблизительное представление об изменении энтальпии. Большинство реакций протекает в растворе, и изменение энтальпии зависит от среды.

Изменение энтропии реакции ΔS характеризует разупорядоченность системы. Чем менее упорядочена система, тем больше ее энтропия. Влияние энтропии на большинство реакций мало. В тех процессах, где число молекул реагирующих соединений и продуктов одинаково (например, в реакции $A + B \rightarrow C + D$), энтропия системы не изменяется. Однако в некоторых типах реакций вклад энтропийного фактора может быть существенным. Например, если в процессе реакции одна молекула распадается на две или несколько ($A \rightarrow B + C$), происходит заметное возрастание энтропии. Любая реакция, в которой исходные вещества — жидкости или твердые вещества, а один или несколько продуктов — газообразные вещества, сопровождается увеличением энтропии системы, поскольку молекулы в газовой фазе менее упорядочены. Если такой процесс эндотермичен (ΔH положительно), то увеличение энтро-

пии иногда может обеспечить общее уменьшение свободной энергии. Энтропийный фактор включает температуру ($T\Delta S$). Поэтому вклад энтальпийного и энтропийного факторов в изменение свободной энергии для какой-либо реакции в зависимости от температуры может быть различным.

Кинетический аспект реакции. Он дает более детальную информацию о механизме реакции. Скорости химических реакций зависят от концентрации реагирующих веществ, температуры, давления, природы реагентов и растворителя. Скорость реакции можно измерить, наблюдая за исчезновением исходных веществ во времени или появлением продуктов реакции. Для этого используют различные методы — кислотно-основное титрование, хроматографические или чаще всего спектральные методы (ИК-, УФ-, ЯМР-, ЭПР-спектроскопия).

Скорость одностадийной реакции $A + B \longrightarrow C$ определяется выражением:

$$v = k[A][B],$$

где $[A]$ и $[B]$ — молярные концентрации реагирующих веществ; k — константа скорости реакции (зависит от температуры и природы растворителя).

Представленная реакция является реакцией второго порядка. Иногда порядок реакции совпадает с ее молекулярностью (в данном случае — бимолекулярная реакция). Но все же «порядок реакции» и «молекулярность реакции» не одно и то же. Порядок реакции определяется экспериментально и может выражаться дробным числом. В элементарном акте реакции, например, могут участвовать молекулы растворителя. Поскольку, как правило, растворитель находится в большом избытке, то его концентрация не учитывается в выражении для скорости реакции и в определении порядка реакции, хотя молекулярность реакции в этом случае изменяется.

Многие реакции включают несколько стадий, например, $A \longrightarrow B \longrightarrow C \longrightarrow D$. В этом случае экспериментально измеряемая скорость реакции определяется скоростью ее наиболее медленной стадии, т. е. кинетические данные дают информацию об этой и о предшествующих ей стадиях.

Отрицательное значение свободной энергии ΔG является необходимым, но недостаточным условием для самопроизвольного протекания реакции. Само по себе это условие ничего не говорит о том, насколько быстро исходные вещества могут превращаться в продукты реакции. Как правило, чтобы произошла реакция, система должна получить энергию извне. Эта энергия необходима для преодоления энергетического барьера — состояния, отвечающего максимуму энергии, который система должна преодолеть при переходе от взаимодействующих веществ к продуктам реакции. Минимальное количество энергии, необходимое для осуществления реакции, называется энергией активации E_a .

Переход от исходных веществ к продуктам реакции иллюстрируется графиком зависимости энергии (свободной или потенциальной) или энтальпии реакции от некоторого параметра, называемого *координатой реакции*, т. е. пути от реагирующих веществ к продуктам реакции. Энергию системы часто представляют как функцию от расстояния между реагирующими атомами. В трехмерном пространстве поверхность энергии выглядит как горный перевал, через который происходит переход из одной энергетической долины (исходное

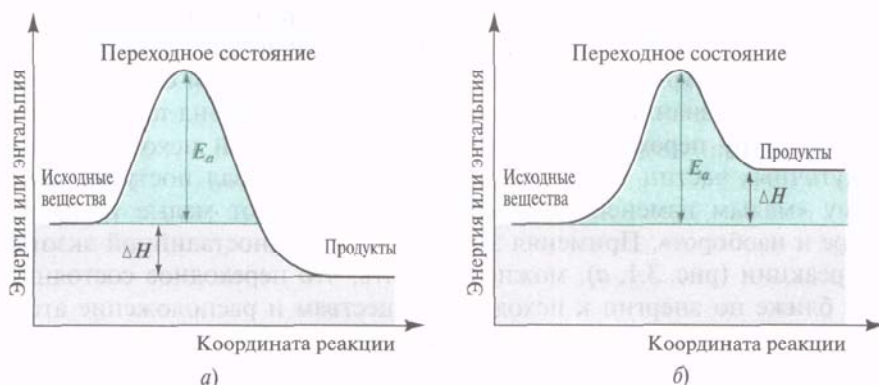


Рис. 3.1. Диаграмма изменения энергии одностадийной реакции:
 а — экзотермическая реакция, $\Delta H < 0$; б — эндотермическая реакция, $\Delta H > 0$

состояние) в другую (продукты реакции). Для удобства перспективное изображение заменяют проекцией на плоскость и получают профиль пути реакции.

Энергетические диаграммы гипотетических одностадийных экзотермической и эндотермической реакций (рис. 3.1) имеют максимум, высота которого соответствует энергии активации E_a . Точка на вершине кривой соответствует переходному состоянию, т. е. участку энергетического профиля, характеризующемуся максимумом энергии для обоих веществ, вступающих в реакцию. При продвижении вперед или назад от переходного состояния по координате реакции энергия системы уменьшается. Группировку атомов, находящихся в переходном состоянии, называют *активированным комплексом*. Предполагается, что реакция заключается в достижении переходного состояния, превращение которого в продукты реакции происходит уже самопроизвольно.

Высота энергетического максимума определяет скорость реакции. Константа скорости реакции k связана с E_a уравнением Аррениуса:

$$\ln k = \ln A - E_a/(RT).$$

Чем меньше величина E_a реакции, тем выше скорость реакции, и, наоборот, чем выше энергетический барьер, тем медленнее протекает реакция. Скорость реакции экспоненциально зависит от температуры. С повышением температуры системе сообщается дополнительная энергия, которая помогает молекулам преодолеть энергетический барьер активации. Константа скорости реакции пропорциональна предэкспоненциальному множителю A , который состоит из двух сомножителей $A = ZP$, где Z — число столкновений реагирующих веществ в секунду (вычисляется на основании кинетической теории), а P (пространственный фактор) — поправка на то, что эффективны столкновения лишь тех частиц, которые ориентированы определенным образом друг к другу.

Значение энергии активации E_a может быть получено экспериментально из измерений скорости реакции или ее температурной зависимости. Измеряя скорость реакции при различных температурах, получают график зависимости $\ln k$ от $1/T$, который соответствует уравнению Аррениуса, и рассчитывают энергию активации.

Переходное состояние нельзя наблюдать непосредственно. Период его существования очень мал и составляет приблизительно 10^{-12} с. В то же время определение структуры и геометрии молекул в переходном состоянии играет важную роль в познании механизма реакции. Дж. Хэммонд предложил сравнивать структуру переходного состояния со структурой исходных веществ, промежуточных частиц и продуктов. Он сформулировал постулат, согласно которому «малым изменениям энергии соответствуют малые изменения в структуре и наоборот». Применяя этот постулат к одностадийной экзотермической реакции (рис. 3.1, а), можно отметить, что переходное состояние находится ближе по энергии к исходным веществам и расположение атомов в переходном состоянии может достигаться лишь за счет небольшой реорганизации структуры исходных молекул. Наоборот, в случае эндотермической реакции (рис. 3.1, б) лучшей моделью для структуры активированного комплекса в переходном состоянии будет продукт реакции.

В двухстадийной реакции $A \rightarrow B \rightarrow C$ появляется промежуточная частица — интермедиат, которая обладает конечным временем жизни. Как правило, одна из стадий имеет более высокую энергию активации, чем другая (рис. 3.2).

В первом типе реакций (рис. 3.2, а) энергия активации первой стадии, приводящая к образованию интермедиата В, выше энергии активации второй стадии. Реакция $A \rightarrow B$ практически необратима, она происходит с более низкой скоростью и является стадией, лимитирующей скорость процесса в целом. Скорость именно этой, более медленной, стадии измеряют в кинетических экспериментах. За этой стадией следует быстрое превращение интермедиата В в С. Зачастую интермедиат нельзя выделить, так как эта короткоживущая реакционноспособная промежуточная частица вследствие низкого энергетического барьера быстро превращается в продукт. В органических реакциях в качестве интермедиатов выступают ионы (карбокатионы, карбанионы) или свободные радикалы.

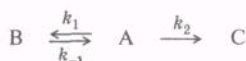
Во втором типе реакций (рис. 3.2, б) энергия активации второй стадии выше таковой для первой стадии. Интермедиату В требуется меньше энергии, чтобы по обратной реакции через первое переходное состояние вернуться к исходному реагенту А. Можно полагать, что реакция $A \rightarrow B$ обратима и превращению В в С предшествует устанавливающееся равновесие $A \rightleftharpoons B$.



Рис. 3.2. Суммарные диаграммы изменения энергии двухстадийной реакции:
а — первого типа; б — второго типа

Согласно принципу микроскопической обратимости, вытекающему из теории переходного состояния, прямая и обратная реакции должны проходить по одному пути, так как он отвечает самым низким энергетическим барьерам для обоих процессов. Если в прямой реакции образуется какой-либо интермедиат, то он должен быть интермедиатом и в обратной реакции.

В тех случаях, когда исходные вещества могут превращаться по конкурирующим реакциям в два или несколько продуктов, соотношение между образующимися продуктами определяется относительными скоростями их образования и термодинамикой равновесной системы. Рассмотрим энергетическую диаграмму (рис. 3.3) для реакции



Продукт С среди данных веществ термодинамически наиболее стабилен, но энергия активации превращения А в В ниже, чем А в С. При подборе таких условий реакции, чтобы E_{a1} была достижима, а E_{a2} нет, главным продуктом реакции будет В. Если в используемых условиях реакции преодолеваются и первый и второй энергетические барьеры, то вскоре после начала реакции образуется больше вещества В и меньше вещества С, при прерывании реакции в этот момент продукт В будет доминировать количественно. В этом случае говорят, что это *кинетически контролируемый* продукт реакции, он образуется с большей скоростью. При достаточно долгой продолжительности реакции вещество А будет превращаться в термодинамически более стабильный продукт С. По обратной реакции продукт В тоже будет превращаться в А и в С. В этом случае С становится главным продуктом и его называют *термодинамически контролируемым* продуктом реакции.

Использование катализаторов приводит к существенному понижению энергии активации и соответственно увеличению скорости химической реакции. Влияние катализаторов заключается в том, что они направляют реакцию по другому пути, часто при этом реакция протекает через образование новых, более стабильных промежуточных соединений (рис. 3.4). Катализатор ускоряет как прямую, так и обратную реакции; его концентрация в процессе реакции практически не изменяется, поскольку в ходе реакции катализатор регенерируется.



Рис. 3.3. Энергетическая диаграмма конкурентной реакции $B \rightleftharpoons A \rightarrow C$



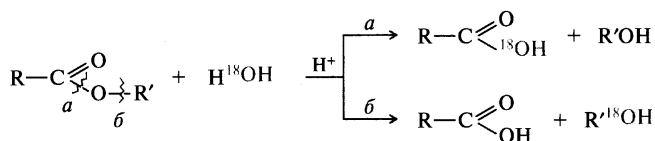
Рис. 3.4. Энергетические диаграммы для некатализуемой (1) и катализуемой (2) реакций

Методы изучения механизма реакции. Механизм реакции является «путевой нитью», позволяющей проследить различные аспекты перехода реагирующей системы от исходного состояния к конечным продуктам. Существует большое число общепринятых подходов к определению механизма реакции. Прежде всего необходимо идентифицировать все возможные продукты реакции, важно также знать, является ли образующееся вещество главным или побочным продуктом реакции. Постулируемый механизм должен учитывать все продукты и их относительное содержание.

Если по предполагаемому механизму реакции может образовываться интермедиат, то экспериментальное выделение его из реакционной смеси служит лучшим аргументом для доказательства механизма. Во многих случаях интермедиат непосредственно выделить невозможно вследствие его малой стабильности и высокой реакционной способности, но его можно зафиксировать с помощью физико-химических (в основном спектральных) методов. Если интермедиат можно получить независимым способом, то его введение в реакцию в тех же условиях должно приводить к тем же продуктам.

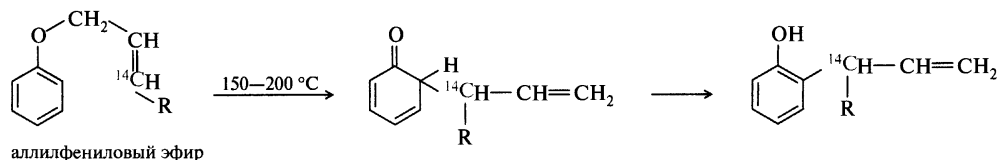
Ценную информацию о механизме реакций дает использование изотопно-меченых соединений. При этом полагают, что введение стабильного или радиоактивного изотопа какого-либо атома качественно не влияет на ход реакции. Применение меченых атомов дает сведения о принадлежности отдельных групп атомов к определенным веществам и о разрыве связи с участием меченого атома на стадии, лимитирующей скорость реакции.

Классическим примером использования изотопной метки для изучения механизма реакции является гидролиз сложных эфиров под действием реагента H_2^{18}O . Теоретически гидролитическое расщепление сложного эфира может идти двумя путями — *a* или *b*:



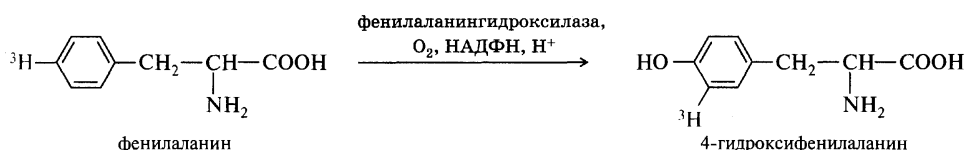
Наличие изотопа ^{18}O в молекуле кислоты или спирта можно определить с помощью масс-спектрометрического метода. Оказалось, что при гидролизе большинства сложных эфиров образуется кислота, содержащая ^{18}O , т. е. расщепление связи в молекуле субстрата идет по пути *a*.

Использование в качестве метки радиоактивного изотопа ^{14}C при изучении перегруппировки аллилфениловых эфиров (перегруппировка Кляйзена, см. 16.4.5) позволило установить, какой из атомов аллильного фрагмента соединяется с ароматическим кольцом:



Для установления механизмов реакций широко используется замена атома водорода на его изотоп — дейтерий. В этом случае за возможным расщепле-

нием связей с водородом или дейтерием на какой-либо стадии реакции можно следить с помощью ИК- или ПМР-спектроскопии. В качестве радиоактивной метки атома водорода используют и тритий. Интересным примером использования тритиевой метки является изучение ферментативного гидроксирования ароматического кольца в биологических реакциях. Ожидалось, что при гидроксировании тритийзамещенного в *пара*-положении кольца фенилаланина тритий должен выводиться из молекулы вследствие его замещения гидроксигруппой. На самом деле оказалось, что образующийся в процессе реакции 4-гидроксифенилаланин обладает приблизительно таким же уровнем радиоактивности, как и исходное соединение. В процессе ферментативного гидроксирования происходит внутримолекулярная миграция трития:



Она получила название NH-сдвига, в честь открытия этой миграции учеными Национального института здоровья США (National Institute of Health).

Применение изотопно-замещенных молекул субстрата позволяет ответить на вопрос, будет ли данная связь разрываться на стадии определяющей скорость реакции. Вернемся снова к замещению атома водорода на дейтерий. Колебательная энергия связи в основном состоянии зависит от массы колеблющихся атомов, и при увеличении приведенной массы энергия понижается. При замещении протия на дейтерий, например, при переходе от связей C—H, O—H, N—H к связям C—D, O—D, N—D, колебательная энергия молекул в основном состоянии понижается. Если на стадии, лимитирующей скорость реакции, происходит разрыв связи с водородом, то замена водорода на дейтерий будет характеризоваться более высокой энергией разрыва связи и более низкой скоростью реакции. Такие изменения называют *кинетическим изотопным эффектом* и выражают отношением $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$, где k_{H} — скорость реакции субстрата, у которого разрывается связь с водородом, а k_{D} — скорость реакции того же субстрата, в котором водород замещен на дейтерий. Если на скорость-определяющей стадии реакции разрыв связи с водородом не происходит, то $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 1$; если такой разрыв происходит, то отношение $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ может достигать значения 7—8.

Например, при окислении вторичного спирта дифенилметанола щелочным раствором перманганата калия при 25 °C замещение водорода на дейтерий приводит к тому, что скорость реакции уменьшается почти в семь раз ($k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 6,7$):



Отмеченный кинетический изотопный эффект свидетельствует о том, что разрыв связи C—H происходит на стадии, лимитирующей скорость этой реакции.

И наконец, нельзя не упомянуть еще один критерий механизма — *стереохимический контроль реакции*. Если исходные вещества и (или) продукты реакций способны существовать в виде стереоизомеров, то изучение пространст-

венной направленности реакций дает ценную информацию о механизме. В дальнейшем при рассмотрении конкретных реакций будут представлены примеры взаимосвязи между стереохимией и механизмом реакции.

Глава 4

СТЕРЕОИЗОМЕРИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ

Для органических веществ, помимо структурной изомерии (изомерии строения), возможна *пространственная изомерия*, или *стереоизомерия*. Молекулы существуют и вступают в химические превращения в трехмерном пространстве как *стереоизомеры*, в связи с чем особую важность приобретает знание их пространственного строения, что составляет предмет стереохимии.

Стереои́зомеры — это соединения с одинаковым строением, т. е. одним и тем же порядком соединения атомов, но отличающиеся расположением тех же атомов в пространстве.

С позиции их относительной устойчивости стереои́зомеры разделяют на *конфигурационные* и *конформационные*.

Конфигурационные стереои́зомеры характеризуются тем, что могут существовать в виде индивидуальных форм, т. е. обладают определенной конфигурационной устойчивостью. Каждый из них может быть выделен в виде самостоятельно существующего вещества, имеющего набор определенных физических и химических свойств, отличных от свойств другого стереои́зомера.

Конформационные стереои́зомеры, или просто конформации, чаще всего возникают в результате вращения отдельных фрагментов молекул вокруг простых связей. Конформации могут существовать только все вместе в виде единого множества геометрических форм молекулы с различным взаимным расположением в пространстве отдельных атомов и атомных групп.

С позиции представлений симметрии все стереои́зомеры разделяют на *энантиомеры* и *диастереомеры*.

Энантио́меры — это стереои́зомеры, молекулы которых относятся друг к другу как предмет и несовместимое с ним зеркальное изображение.

Диастерео́меры — это стереои́зомеры, молекулы которых не относятся друг к другу как предмет и несовместимое с ним зеркальное изображение.

Понятия диастереомерии и энантиомерии являются взаимоисключающими, следовательно, других типов стереои́зомеров, имеющих разные симметричные характеристики, существовать не может в принципе.

4.1. Способы изображения пространственного строения молекул

Для изображения пространственного строения молекул на плоскости применяют различные стереохимические и проекционные формулы.

При работе с молекулярными моделями, передающими относительное расположение атомов в пространстве с помощью условных символов, достига-

ется наибольшая наглядность представления о пространственном расположении атомов или атомных групп в молекулах. Существует несколько типов молекулярных моделей.

Шаростержневые модели. Модели этого типа собирают из цветных шариков, обозначающих входящие в состав молекул атомы. Шарiki соединяют стержнями, символизирующими химические связи (рис. 4.1). С помощью шаростержневых моделей довольно точно воспроизводятся валентные углы в молекуле, но межъядерные расстояния отражаются лишь приблизительно, поскольку длины стержней, соединяющих шарiki, не пропорциональны длинам связей. Существенный недостаток шаростержневых моделей заключается также в том, что они не создают картину заполнения межъядерного пространства электронной плотностью.

Модели Дрейдинга. Такие модели достаточно точно передают валентные углы и соотношение длин связей в молекулах. Ядра атомов в них, в отличие от шаростержневых моделей, обозначаются не шариками, а точками соединения стержней (рис. 4.2).

Полусферические модели. Эти модели, называемые также моделями Стюарта—Бриглеба, собирают из шаров со срезанными сегментами (рис. 4.3). Модели атомов соединяют между собой плоскостями срезов с помощью кнопок. Радиусы полусфер, соответствующие определенным атомам, пропорциональны их ван-дер-ваальсовым радиусам. Ван-дер-ваальсов радиус r_1 определяет пространство, которое в основном занимают валентные электроны. Кратчайшие расстояния от центров шаров до плоскостей срезов пропорциональны ковалентным радиусам r_2 соответствующих атомов. Полусферические модели точно передают как соотношение длин связей и валентных углов, так и заполненность межъядерного пространства в молекулах. Однако эта заполненность

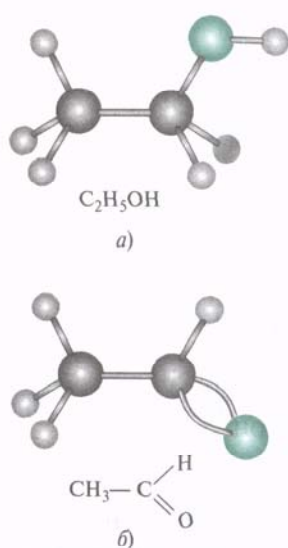


Рис. 4.1. Шаростержневые модели этанола (а) и ацетальдегида (б)

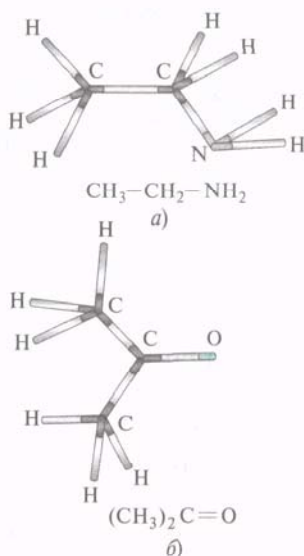


Рис. 4.2. Модели Дрейдинга этиламина (а) и ацетона (б)

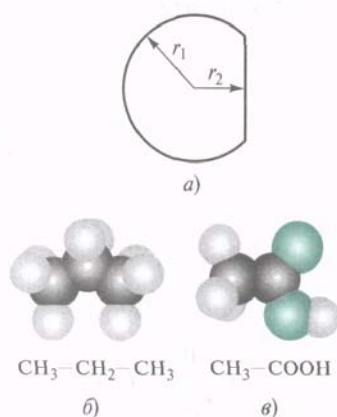
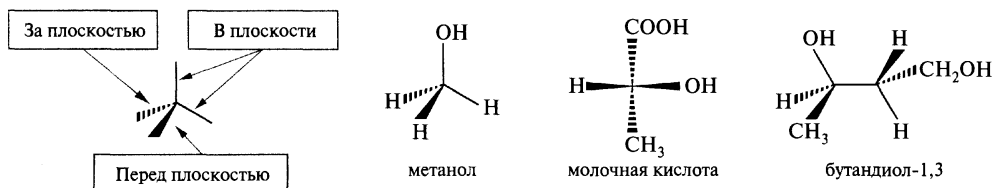


Рис. 4.3. Полусферические модели:

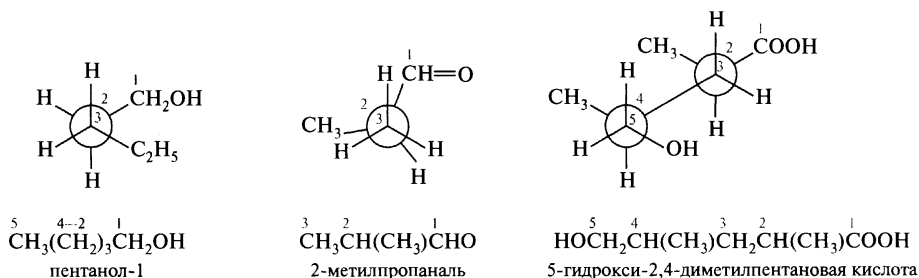
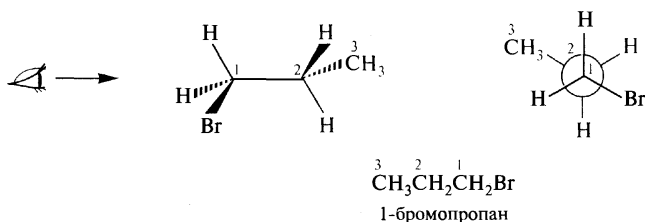
а — атома (r_1 — ван-дер-ваальсов радиус, r_2 — ковалентный радиус); б — молекулы пропана; в — молекулы уксусной кислоты

не всегда позволяет получить наглядное представление о взаимном расположении ядер атомов в молекуле.

Стереохимические формулы. Их используют для изображения молекул, содержащих тетраэдрические и тригональные атомы углерода, т. е. атомы в sp^3 - и sp^2 -гибридном состоянии соответственно. При этом связи, располагающиеся в пространстве перед плоскостью чертежа, изображают утолщенными или клиновидными линиями, а связи, располагающиеся за плоскостью чертежа, — штриховыми линиями. Связи, которые находятся в плоскости чертежа, изображают сплошными линиями:

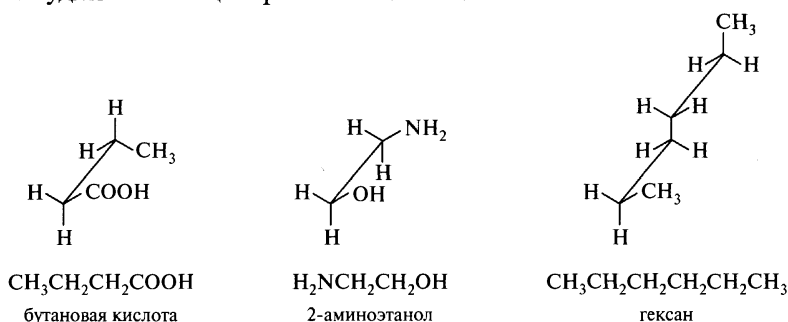


Проекционные формулы Ньюмена. Эти формулы применяют для изображения двухуглеродных фрагментов молекул. При построении проекции Ньюмена узловые атомы двухатомного (в частности, двухуглеродного) фрагмента располагают в пространстве так, чтобы они находились на одной линии с глазом наблюдателя, после чего ближний атом обозначают на бумаге точкой, а удаленный от наблюдателя атом — окружностью. Остальные связи изображают сплошными линиями под углом 120° . Проекционные формулы Ньюмена можно использовать также применительно к многоатомным молекулам и циклическим структурам. Ниже на примере 1-бромпропана приведена последовательность построения проекции Ньюмена, а также изображены проекционные формулы молекул некоторых соединений:

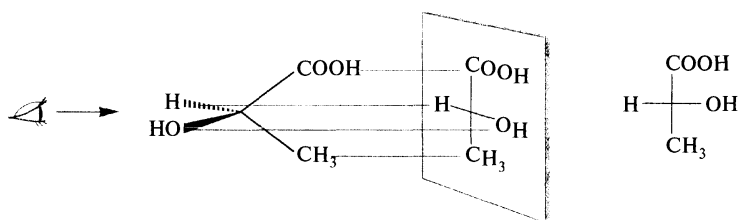


Перспективные формулы. Для изображения двухуглеродных фрагментов молекул используют также формулы типа лесопильных козел, представляю-

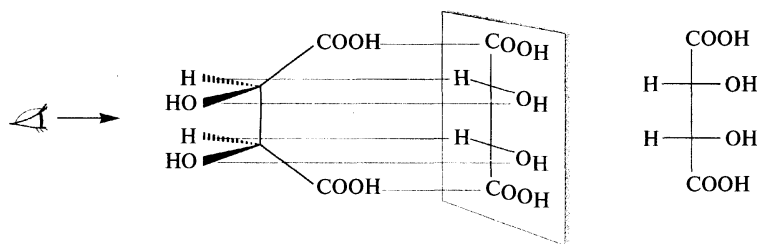
щие собой перспективное изображение молекулярной модели с непропорционально удлиненной центральной связью:



Проекционные формулы Фишера. С помощью этих формул изображают молекулы, имеющие в своем составе *асимметрические атомы углерода*, т. е. тетраэдрические атомы с четырьмя различными лигандами. В структурных формулах такие атомы иногда обозначают звездочками. Для построения проекции Фишера молекулярную модель располагают так, чтобы связи, направленные к наблюдателю, образовывали на проекции горизонтальную линию. Тогда две другие связи будут удалены от наблюдателя и на проекции будут образовывать вертикальную линию. Это иллюстрируется примером построения проекционной формулы молочной кислоты:



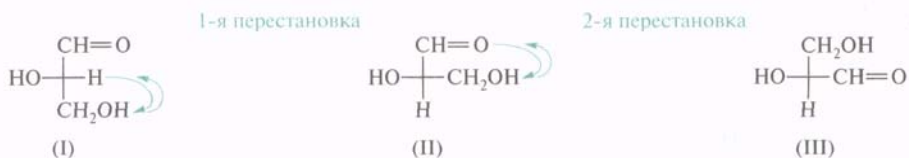
Аналогичным образом строят проекционные формулы молекул, имеющих более одного асимметрического атома углерода, как это видно на примере построения проекции Фишера для одного из стереоизомеров винной кислоты:



Символ асимметрического атома углерода в проекционных формулах Фишера принято опускать. Иногда на проекционных формулах вертикальные линии изображают штриховой линией, что символизирует их положение за плоскостью.

Когда приходится изменять положение проекционной формулы на плоскости, во избежание искажения стереохимического смысла преобразования проводят с соблюдением определенных правил:

• в проекционной формуле можно менять местами два любых заместителя у одного и того же асимметрического атома углерода четное число раз. В приведенном примере формула (III) тождественна формуле (I):



• проекционную формулу можно поворачивать в плоскости на 180° , т. е. приводимые ниже формулы тождественны:



Несоблюдение этого порядка преобразований приводит к изменению стереохимического смысла проекционных формул. Например, нечетное число перестановок приводит к формуле с противоположной конфигурацией.

К настоящему времени разработаны совместимые с Windows компьютерные программы HyperChem, ChemWin, ISIS Draw и др., позволяющие строить стереохимические формулы и изображения молекулярных моделей, а также рассматривать их в разных проекциях.

4.2. Конфигурационные стереоизомеры

4.2.1. Хиральность

Все окружающие нас предметы с точки зрения наличия или отсутствия в них элементов симметрии можно разделить на *хиральные* и *ахиральные*.

Хиральностью (от греч. *cheir* — рука) называют свойство объекта быть несовместимым со своим зеркальным изображением. Термин был введен английским физиком У. Томпсоном (1884). Хиральные тела характеризуются тем,

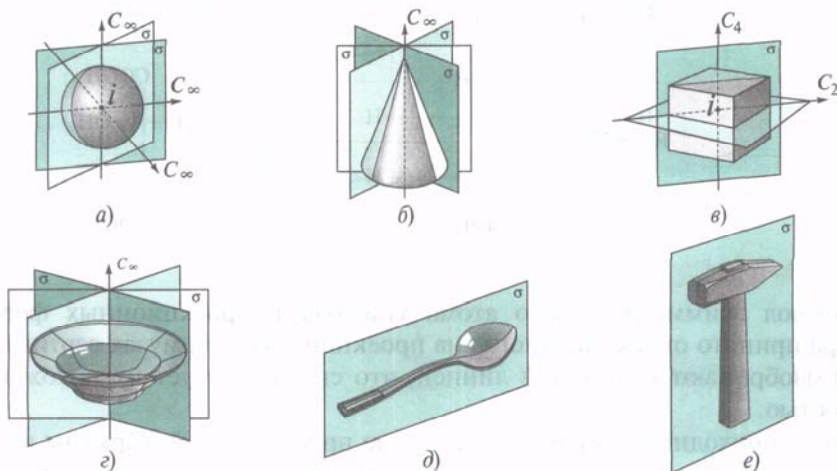


Рис. 4.4. Ахиральные объекты

что у них отсутствуют плоскости и центры симметрии. В то же время они могут иметь оси симметрии.

Плоскость симметрии σ делит тело на две части так, что обе они являются зеркальным изображением друг друга.

Центр симметрии i — точка, на равном расстоянии от которой на одной прямой находятся две равноценные точки данного тела.

Ось симметрии n -го порядка C_n — это ось, проходящая через тело, при повороте вокруг которой на угол $360^\circ/n$ возникает фигура, идентичная исходной, т. е. все точки тела станут занимать положения, аналогичные тем, которые они занимали до поворота.

Шар — в высшей степени симметричная фигура — имеет центр симметрии, совпадающий с центром фигуры, бесконечное число плоскостей и осей симметрии, проходящих через этот центр (рис. 4.4, а). По мере усложнения фигур число элементов симметрии в них уменьшается. У конуса уже нет центра симметрии, но есть ось симметрии бесконечного порядка C_∞ и бесконечное множество плоскостей симметрии (рис. 4.4, б). Куб имеет центр симметрии, но число плоскостей и осей у него ограничено (рис. 4.4, в). Такие предметы, как тарелка, ложка, молоток, тоже имеют элементы симметрии (рис. 4.4, з—е).

Существуют и такие объекты, у которых нет плоскостей и центров симметрии (рис. 4.5), например кисти рук, перчатки, ступни, ботинки, болты с правой и левой резьбой. Перечисленные парные предметы являются хиральными, они несовместимы со своим зеркальным изображением (легко убедить себя в этом, посмотрев на собственные руки).

Симметричные отношения проявляются и на молекулярном уровне. Молекулы (органические и неорганические), как геометрические тела, могут быть хиральными и ахиральными. Одна из самых простых органических



Рис. 4.5. Хиральные объекты

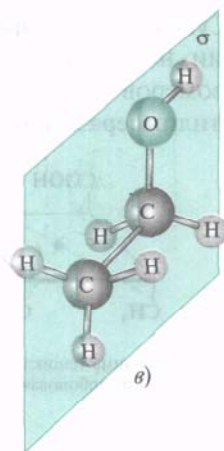
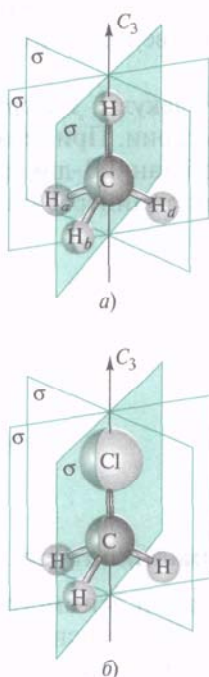


Рис. 4.6. Плоскости симметрии в ахиральных молекулах

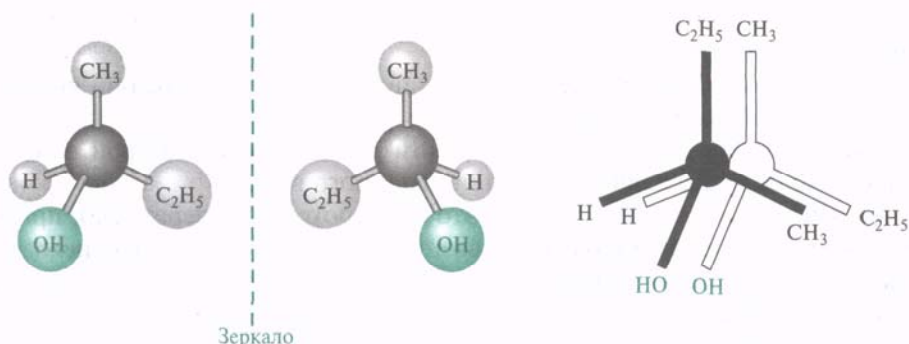
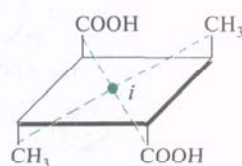


Рис. 4.7. Хиральные молекулы стереоизомеров бутанола-2

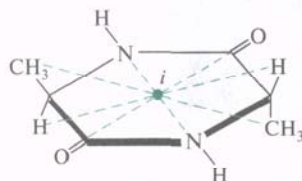
молекул — молекула метана — имеет шесть плоскостей симметрии, проходящих через каждую пару связей $C-H$ (рис. 4.6, а). На рисунке обозначены только три плоскости, остальные три проходят соответственно через атомы: CH_aH_b , CH_bH_d и CH_dH_a . Каждая плоскость делит молекулу метана на две зеркально идентичные половинки. В молекуле хлорометана три плоскости симметрии (рис. 4.6, б), которые проходят через пары связей $C-H$ и $C-Cl$, а у молекулы этанола — всего лишь одна (рис. 4.6, в), проходящая через связи $C-C-O$.

Если в молекуле этанола заместить один из атомов водорода у $C-1$ на этильный радикал, то получится хиральная молекула бутанола-2, у которой нет плоскостей и центров симметрии (рис. 4.7). Причиной хиральности молекулы бутанола-2 является наличие в ней асимметрического атома углерода. Бутанол-2 существует в виде молекул двух типов, отличающихся расположением четырех атомных групп у асимметрического атома углерода. Такие молекулы не совместимы в пространстве и похожи друг на друга как предмет и его зеркальное изображение.

Существуют ахиральные молекулы, которые не имеют плоскостей симметрии, но имеют центры симметрии. Примерами могут служить один из стереоизомеров 2,4-диметилциклобутан-1,3-дикарбоновой кислоты и *транс*-3,6-диметилпиперазиндион-2,5 (дикетопиперазины, см. 25.4.1):



2,4-диметилциклобутан-1,3-дикарбоновая кислота

*транс*-3,6-диметилпиперазиндион-2,5

4.2.2. Стереохимическая номенклатура

Для обозначения конфигурации асимметрических атомов углерода в хиральных молекулах в настоящее время используется предложенная Р. Каном, К. Ингольдом и В. Прелогом (1951) *R,S*-система (от лат. *rectus* — правый, *sinis-*

ter — левый). В ее основе лежит принцип старшинства заместителей, окружающих центр хиральности, или, как его называют, *правило последовательности*.

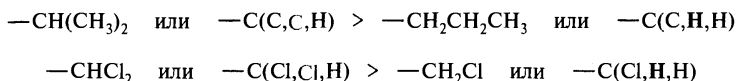
Для установления порядка старшинства лигандов (атомов и атомных групп, окружающих центр хиральности) руководствуются приведенными ниже правилами.

- Старшинство заместителей определяется по порядковому номеру элемента, связанного непосредственно с центром хиральности. Чем больше номер элемента в периодической системе элементов, тем старше заместитель.

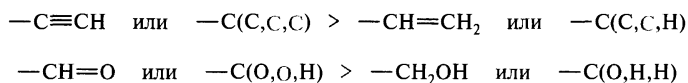
- Когда в качестве одного из лигандов выступает неподеленная пара электронов, то она считается самым младшим заместителем.

- В более сложных случаях старшинство групп, окружающих центр хиральности, определяют по второму, третьему и более дальним слоям атомов. Обычно так поступают в ситуациях, когда с центром хиральности связаны заместители, имеющие в первом слое атомы углерода. Например, группа $-\text{CH}_2\text{OH}$ старше группы $-\text{CH}_2\text{CH}_3$. В гидроксиметильной группе три валентности атома углерода затрачены на образование связей с кислородом и двумя атомами водорода. Это записывается так: $\text{C}(\text{O}, \text{H}, \text{H})$, причем атомы в скобках приводятся в порядке уменьшения их атомных номеров. В этильном радикале первый атом углерода соединен с одним атомом углерода и с двумя атомами водорода — $\text{C}(\text{C}, \text{H}, \text{H})$. Таким образом, в гидроксиметильной группе старший атом второго слоя — кислород (${}_8\text{O}$), тогда как в группе C_2H_5 — атом углерода (${}_6\text{C}$).

В приведенных ниже примерах старшая группа записана слева (цветом обозначен первый встретившийся старший атом):



- В тех случаях, когда атом углерода имеет кратные связи с атомами последующего слоя, формально полагают, что он связан с двумя или соответственно тремя атомами этого вида (в примере цветом показаны атомы, добавленные за счет кратных связей):



- Группы с реально существующими атомами старше тех группировок, где такие же атомы появляются за счет двойных или тройных связей. Так, ацетальная группа $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ имеет приоритет перед альдегидной группой $-\text{CH}=\text{O}$, у которой удвоение числа атомов кислорода во втором слое элементов происходит за счет двойной связи.

- Из двух изотопов старше тот, у которого больше массовое число, например, дейтерий D (${}_2^2\text{H}$) старше протия ${}_1^1\text{H}$.

- Заместитель с *R*-конфигурацией старше заместителя с *S*-конфигурацией, а группировка атомов с *Z*-конфигурацией двойной углерод-углеродной связи старше, чем группа с *E*-конфигурацией (см. 4.2.6).

После ранжирования лигандов молекулярную модель располагают в пространстве таким образом, чтобы младший из четырех заместителей был удален

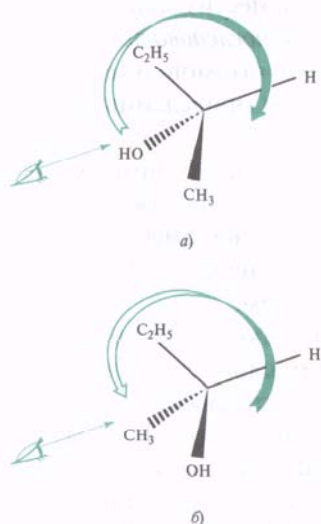


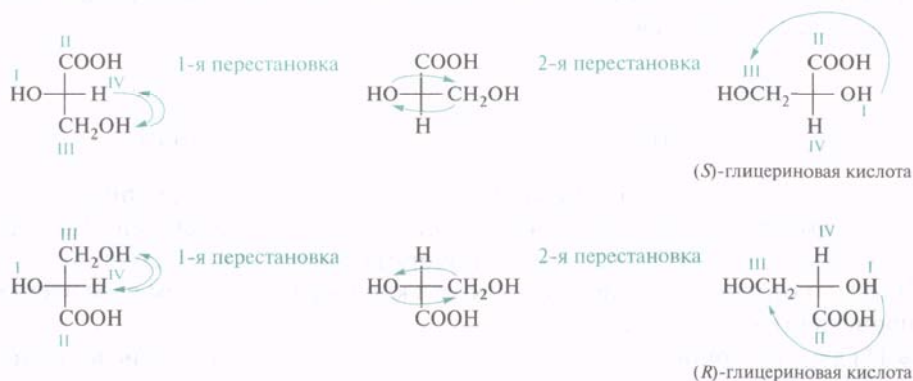
Рис. 4.8. Обозначение конфигурации асимметрического атома углерода в молекулах энантиомеров бутанола-2 по R,S -системе:

- a — (R) -бутанол-2;
 b — (S) -бутанол-2

от глаза наблюдателя. Если при этом старшинство трех оставшихся заместителей снижается по часовой стрелке, центру хиральности приписывают R -конфигурацию. Если падение старшинства происходит против часовой стрелки, конфигурацию асимметрического атома обозначают буквой S . В хиральной молекуле бутанола-2 заместители имеют следующий порядок старшинства: $\text{OH} > \text{C}_2\text{H}_5 > \text{CH}_3 > \text{H}$. На рис. 4.8, a старшинство заместителей убывает по часовой стрелке, что соответствует (R) -бутанолу-2. На рис. 4.8, b изображен (S) -бутанол-2, поскольку падение старшинства лигандов происходит против часовой стрелки.

Для запоминания взаимосвязи R,S -обозначений с направлением падения старшинства лигандов рекомендуется мнемоническое правило: падение старшинства по часовой стрелке совпадает с направлением написания верхней части буквы R , а падение старшинства против часовой стрелки совпадает с направлением написания верхней части буквы S .

Обозначение конфигурации хиральных центров можно провести с применением проекционных формул Фишера. Для этого проекцию преобразуют так, чтобы младший заместитель IV разместился на одной из вертикальных связей, что, исходя из правил построения проекционных формул, соответствует положению заместителя за плоскостью чертежа. Если после преобразования проекции падение старшинства остальных трех группировок (I—III) происходит против часовой стрелки, то асимметрическому атому приписывают S -конфигурацию, в противоположном случае — R -конфигурацию:



D,L-Система обозначения конфигурации. Исторически более ранней является предложенная М. А. Розановым (1906) D,L-система обозначения конфигурации хиральных молекул. Проблема, стоявшая перед химиками в начале XX в., заключалась в том, что технические возможности того времени не позволяли установить абсолютную конфигурацию (истинное взаимное располо-

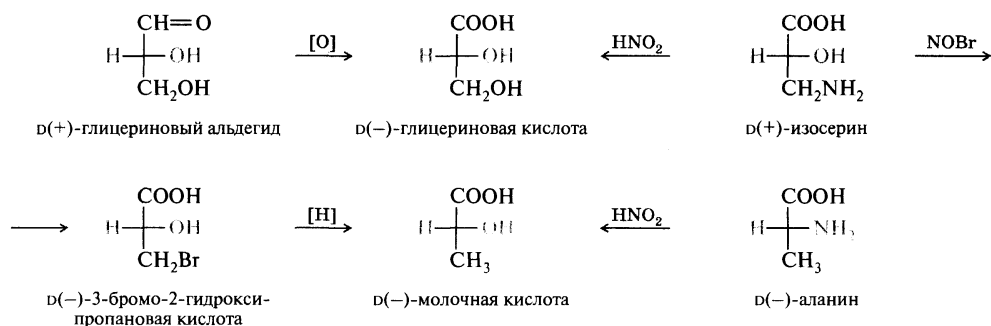
жение атомов в молекуле). Было найдено сравнительно простое и остроумное решение — левовращающему глицериновому альдегиду была произвольно приписана формула (I), а правовращающей форме — структура (II), о лево- и правовращающих формах хиральных молекул будет сказано ниже (см. 4.2.3):



Согласно этой концепции, конфигурацию других хиральных молекул сравнивают с конфигурацией одного из энантиомеров глицеринового альдегида. Соединения, имеющие конфигурационное сходство с оптически активным левовращающим глицериновым альдегидом, относят к L-стереохимическому ряду, и соответственно соединения, в которых расположение атомов и атомных групп похоже на конфигурацию правовращающего глицеринового альдегида, относят к D-ряду:



Отнесение стереоизомеров к D- или L-стереохимическому ряду проводили путем химической корреляции, т. е. путем поэтапного превращения исследуемого соединения в соответствующий глицериновый альдегид или, наоборот, глицеринового альдегида в исследуемое соединение. Следует заметить, что все эти превращения не должны сопровождаться изменением конфигурации центра хиральности, или же такие изменения должны носить прогнозируемый характер. На приведенной ниже схеме превращений показано, как было установлено конфигурационное сходство D-глицеринового альдегида и ряда веществ с углеродным скелетом из трех атомов:



Абсолютная конфигурация одного из известных ранее оптических веществ — D-винной [(2R,3R)-2,3-дигидроксибутандиовой] кислоты — была определена методом рентгеноструктурного анализа голландским исследователем И. Бийвотом (1951) при изучении дифракции рентгеновского излучения на кристаллах смешанной натриеворубидиевой соли D-винной кислоты. К счастью, она оказалась такой же, какую для нее установили путем химической корреляции с глицериновым альдегидом. Следовательно, и конфигурации остальных

ных веществ, соотнесенные ранее с винной кислотой, оказались истинными, что позволило избежать путаницы в химической литературе и не потребовало переименовывать использовавшиеся до этого обозначения конфигурации. В настоящее время рентгеноструктурный анализ является одним из основных методов установления пространственного строения органических молекул.

Однако D,L-система имеет ограниченное применение из-за невозможности отнесения к D- или L-ряду соединений многих классов. Например, конфигурацию стереоизомеров бромфторохлорометана бессмысленно сравнивать с конфигурацией глицеринового альдегида:



При отнесении к стереохимическим рядам стереоизомеров, имеющих два и более центра хиральности, приходится вводить некоторые оговорки (см. 4.2.5).

В настоящее время D,L-система находит применение в основном в химии углеводов, аминокислот и родственных с ними соединений.

4.2.3. Энантиомеры

В виде энантиомеров могут существовать только те соединения, молекулы которых хиральны. Энантиомеры имеют одинаковые физические и химические свойства, физические константы (температуры плавления и кипения, плотность, растворимость, показатель преломления и др.), с равными скоростями вступают в одни и те же реакции, если действующие на них реагенты ахиральны (см. ниже). Различаются энантиомеры знаком оптической активности.

Оптическая активность является важным свойством, характеризующим вещества, молекулы которых хиральны. Она проявляется при прохождении через растворы таких веществ плоскополяризованного света, из-за чего энантиомерию раньше называли *оптической изомерией*, а пары энантиомеров — *оптическими антиподами*.

Поляриметрия. Обычный свет представляет собой электромагнитные волны, колебания которых происходят во всех направлениях, перпендикулярных направлению распространения луча. Если обычный свет пропустить через призму, изготовленную из исландского шпата (призму Николя), то он становится *плоскополяризованным*, т. е. колебания осуществляются только в одной плоскости (рис. 4.9).

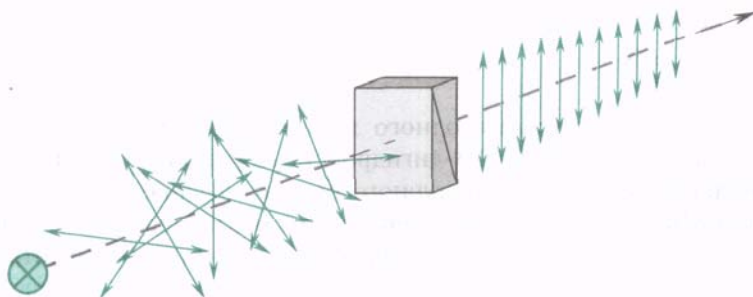


Рис. 4.9. Поляризация света в призме Николя

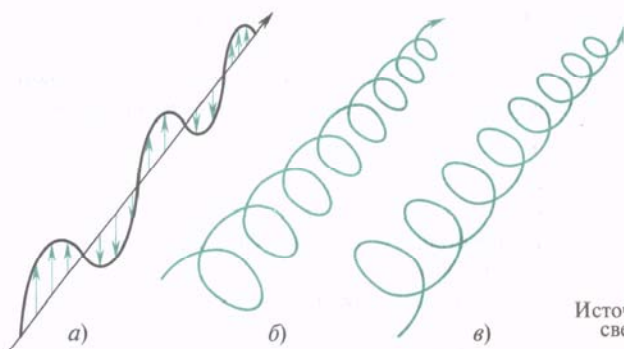


Рис. 4.10. Плоскополяризованный свет: результирующий вектор (а); право- (б) и лево-закрученная (в) циркуляционно поляризованные составляющие

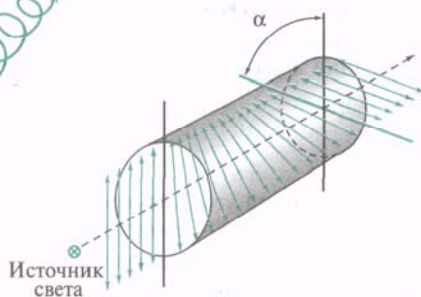


Рис. 4.11. Отклонение плоскости поляризации света в хиральной среде

Плоскополяризованный свет можно представить как осциллирующий вектор (рис. 4.10, а), возникающий в результате сложения двух противоположно закрученных (циркуляционно поляризованных) составляющих (рис. 4.10, б и в). Электрический вектор поляризованного света описывает синусоиду. Плоскость, в которой расположена синусоида, называют *плоскостью поляризации*.

Возникновение оптической активности у соединений, молекулы которых хиральны, связано с тем, что скорость распространения левого и правого циркуляционно поляризованных компонентов плоскополяризованного света в хиральной среде неодинакова. При прохождении плоскополяризованного света через раствор оптически активного вещества между его составляющими возникает разность фаз. В результате этого на выходе из хиральной среды плоскость поляризации луча света отклонится от своего первоначального положения на угол α (рис. 4.11).

Измерение оптической активности проводят в поляриметрах (рис. 4.12). Поляриметр имеет источник монохроматического света, у обычных поляриметров — это натриевая лампа 1. При прохождении через призму-поляризатор 2 свет поляризуется, т. е. колебания векторов происходят в одной плоскости. После прохождения поляризованного света через поляриметрическую трубку 3 с оптически активным веществом плоскость поляризации луча отклоняется влево или вправо. Затем на пути поляризованного луча оказывается призма-анализатор 4, являющаяся точной копией призмы-поляризатора и точно так же ориентированной в пространстве; оптические оси анализатора и поляризатора совпадают. Чтобы пропустить поляризованный луч через призму-анализатор, ее необходимо повернуть на тот же самый угол α , на который отклонилась плоскость поляризации после прохождения через трубку с оптически активным веществом. Таким образом регистрируется угол вращения (рабочий угол). Энантиомер, который отклоняет плоскость поляризации влево (по отношению к наблюдателю, глаз которого расположен за призмой-анализатором), называется левовращающим и обозначается знаком (–). Другой энантиомер этого соединения отклоняет плоскость поляризации в противоположную сторону, называется правовращаю-

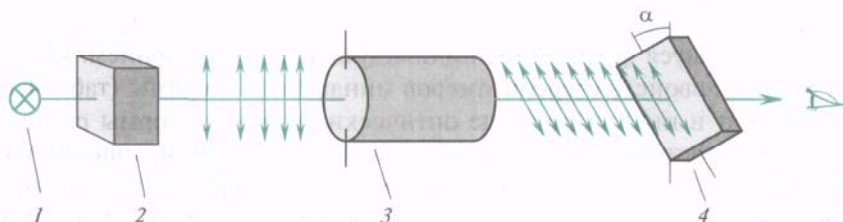


Рис. 4.12. Схема устройства поляриметра

щим и обозначается знаком (+). Современные поляриметры позволяют измерять угол вращения с точностью до $0,001^\circ$.

Угол вращения зависит от толщины слоя оптически активного вещества и его концентрации в растворе, поэтому угол вращения пересчитывают на *удельное вращение* $[\alpha]$ по формуле

$$[\alpha] = \frac{\alpha}{lc},$$

где α — рабочий угол, измеренный на поляриметре; l — толщина слоя жидкого вещества или раствора, дм; c — концентрация раствора, г/100 мл.

Удельное вращение зависит от природы растворителя, температуры и длины волны пропускаемого через вещество света. Обычно при определении удельного вращение используют натриевую лампу, дающую монохроматический свет с длиной волны 589 нм (D-линия спектра), а измерение проводят при температуре 20 или 25°C , что обозначают соответственно подстрочным и надстрочным индексами. Концентрацию (c , г/100 мл) раствора и растворитель указывают в скобках после величины угла. Например, для (S)-молочной кислоты удельное вращение записывают как $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 2,26^\circ$ (c 1,24; вода).

Удельное вращение представляет собой константу вещества. Для тех веществ, у которых не установлена конфигурация центров хиральности, удельное вращение является единственной характеристикой стереоизомеров.

Удельное вращение не связано напрямую с конфигурацией асимметрического атома углерода; соединения с одной и той же конфигурацией асимметрического атома углерода могут иметь разные знаки оптической активности. Например, (S)-молочная кислота имеет правое вращение, а ее метиловый эфир, имеющий ту же самую S-конфигурацию асимметрического атома углерода, обладает левым вращением.

Оптическая активность используется в качестве характеристики некоторых природных смесей, в частности как показатель качества эфирных масел, применяемых в медицине, парфюмерной и пищевой промышленности:

	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$		$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$
Лавандовое	от -3 до -12°	Шалфейное	от $-4,5$ до -30°
Пихтовое	от -37 до -46°	Розовое	от $-2,2$ до $-4,6^\circ$
Апельсиновое	от $+94$ до $+99^\circ$	Лимонное	от $+53$ до $+67^\circ$

Рацематы. Смесью равных количеств двух энантиомеров называется рацематом. Рацематы не обладают оптической активностью.

Строго говоря, различают истинные рацематы, представляющие собой молекулярные соединения двух энантиомеров, и рацемические смеси — смешанные кристаллы или конгломераты отдельных энантиомеров. Для простоты далее будет использоваться только термин *рацемат*. Рацемические формы обозначают знаком ($\pm$), в старой литературе употреблялось обозначение *dl*-.

Важно отметить, что рацемическая смесь, как любая смесь двух веществ, имеет температуру плавления и ряд других физических свойств, отличных от свойств каждого из ее компонентов. Тем более это относится к истинному рацемату, являющемуся фактически индивидуальным соединением. Из сравнения физических свойств стереоизомеров миндальной кислоты (табл. 4.1) видно, что рацемат и индивидуальные оптически активные формы различаются только теми свойствами, которые обусловлены строением кристаллической решетки (температура плавления и растворимость). Константа кислотности, которая характеризует свойства молекул в растворе, одинакова для рацемата и для каждого энантиомера в отдельности.

Таблица 4.1. **Физические константы стереоизомеров
миндальной кислоты $C_6H_5C^*H(OH)COOH$**

Форма	$[\alpha]_D^{20}$ (с 2, вода)	Т. пл., °С	Растворимость в воде при 20 °С, г/100 г	pK_a (25 °С)
(S)-	+155,5°	133	8,54	3,37
(R)-	-155,5°	133	8,54	3,37
Рацемат	Неактивна	119	15,97	3,37

Рацематы образуются в химических реакциях, протекающих в ахиральной среде и приводящих к возникновению центра хиральности в исходных ахиральных молекулах. При этом в реакционной среде должны отсутствовать какие-либо факторы (хиральный растворитель, хиральный катализатор или фермент и т. п.), способствующие предпочтительному образованию одного из двух энантиомеров.

Индивидуальные энантиомерные формы могут подвергаться рацемизации, т. е. превращаться в рацемическую смесь. Рацемизация напрямую связана с конфигурационной устойчивостью энантиомеров: чем ниже устойчивость, тем с большей скоростью и в более мягких условиях протекает рацемизация. Рацемизация соединений с конфигурационно устойчивым асимметрическим атомом углерода происходит в результате химических реакций, многие из которых будут приводиться в настоящем курсе, и сопровождается образованием ахиральных интермедиатов, например карбокатионов (см. 8.4.1). Рацемизация оптически активных соединений со сравнительно невысокой конфигурационной устойчивостью часто происходит в результате конформационных превращений (см. 4.3.3).

4.2.4. Разнообразие причин хиральности молекул

Хиральность органических молекул и, следовательно, их способность существовать в виде энантиомеров может быть обусловлена не только присутствием асимметрического атома углерода в молекуле.

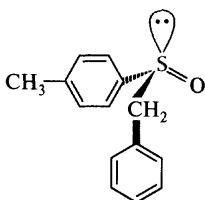
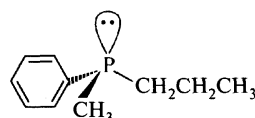
Обладают хиральностью и могут быть разделены на индивидуальные энантиомеры соединения, молекулы которых имеют в своем составе асимметрические тетракоординированные атомы азота, фосфора, кремния, серы и некоторых других элементов. Так, были получены и успешно разделены на индивидуальные оптически активные формы энантиомеры метил(1-нафтил)фенилсилана:



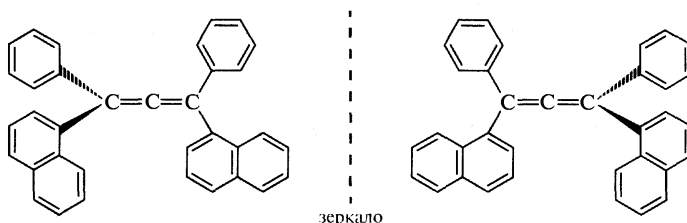
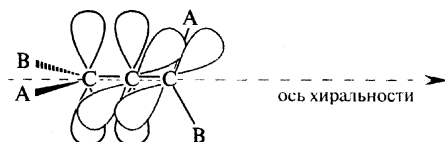
энантиомеры метил(1-нафтил)фенилсилана, $[\alpha]_D^{20} +32$ и -32°

Хиральность свойственна пирамидальным молекулам с трехкоординированными атомами азота, серы, фосфора. Стереохимия соединений азота будет подробно обсуждена в дальнейшем (см. 21.4). Соединения с трехкоординированными атомами серы и фосфора — сульфоксиды и фосфины — обладают

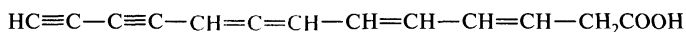
довольно высокой конфигурационной устойчивостью и выделены в виде индивидуальных оптически активных форм:

бензил-*p*-толилсульфоксид, $[\alpha]_D^{20} + 252^\circ$ (с 1, ацетон)метилпропилфенилфосфин, $[\alpha]_D^{20} + 35^\circ$ (с 2, метанол)

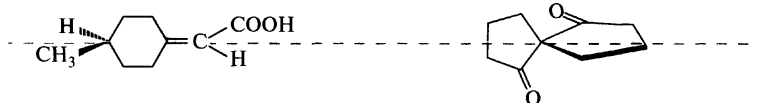
Существуют соединения, молекулы которых не имеют асимметрических атомов углерода или каких-либо других центров хиральности, но обладают *осью хиральности*. Примерами таких молекул являются кумулированные диеновые углеводороды — аллены (1,2-диены). В них две соседние π -связи располагаются во взаимно перпендикулярных плоскостях. Асимметрия в молекулах алленов возникает тогда, когда по разные стороны оси хиральности располагаются разные группировки атомов:

энантимеры 1,3-ди(1-нафтил)-1,3-дифенилаллена, $[\alpha]_{546}^{17} + 437$ и -437°

Хиральность алленов была предсказана Я. Х. Вант-Гоффом еще в 1875 г. Алленовые производные встречаются в природе, например, оптически активный антибиотик **микомицин**, продуцируемый микроорганизмом *Odontia bicolor*:

микомицин, $[\alpha]_D^{20} - 130^\circ$

Осевой хиральностью обладают также производные спироуглеводородов и производные циклоалканов, имеющих экзоциклическую двойную связь:

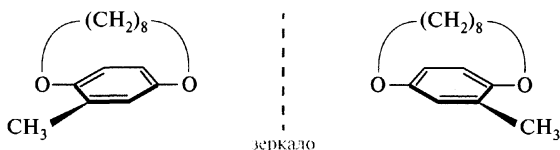


4-метилциклогексиденуксусная кислота

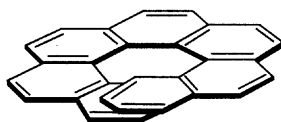
(+)—спиро[4,4]нонандион-1,6

Макроциклические эфиры гидрохинона — *анса*-соединения (от франц. *anse* — петля) — пример соединений с *планарной хиральностью*. Хиральность молекул *анса*-соединений обусловлена тем, что в них затруднен или вообще

невозможен поворот бензольного кольца вокруг находящихся в *пара*-положении относительно друг друга σ -связей макроцикла:



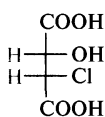
Гептагелицен служит примером соединения со *спиральной хиральностью*. В молекулах этого соединения конденсированные бензольные кольца не могут расположиться в одной плоскости и образуют витки лево- или правозакрученной спирали. Гелицены имеют удивительно большое удельное вращение, что обусловлено хиральным хромофором — сопряженной системой из конденсированных бензольных колец:



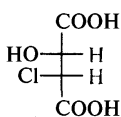
гептагелицен, $[\alpha]_D +6200^\circ$

4.2.5. σ -Диастереомеры

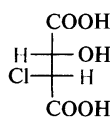
В виде диастереомеров могут существовать соединения, молекулы которых имеют два и более центра хиральности. С увеличением числа асимметрических атомов углерода число стереоизомеров удваивается с появлением каждого нового центра хиральности и может быть вычислено по формуле $N = 2^n$, где N — число стереоизомеров, а n — число центров хиральности. Молекулы с двумя асимметрическими атомами углерода могут существовать в виде четырех стереоизомеров. Ниже приведены индивидуальные стереоизомеры хлороблочной (2-гидрокси-3-хлоробутандиовой) кислоты:



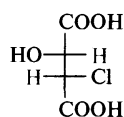
(2*S*,3*S*)-, *эритро*-форма,
 $[\alpha]_D^{20} -31,3^\circ$, т. пл. 173°C
(I)



(2*R*,3*R*)-, *эритро*-форма,
 $[\alpha]_D^{20} +31,3^\circ$, т. пл. 173°C
(II)



(2*S*,3*R*)-, *трео*-форма,
 $[\alpha]_D^{20} +9,4^\circ$, т. пл. 167°C
(III)



(2*R*,3*S*)-, *трео*-форма,
 $[\alpha]_D^{20} -9,4^\circ$, т. пл. 167°C
(IV)

Пары стереоизомеров (I) и (II), а также (III) и (IV) относятся друг к другу как предмет и несовместимое с ним зеркальное изображение, т. е. являются парами энантиомеров. Стереоизомеры в любых других парах являются диастереомерами. Так, в паре (I) и (III) атомы C-2 имеют одинаковую конфигурацию, тогда как атомы C-3 — противоположную; подобная же ситуация наблюдается в парах (I) и (IV), (II) и (III), (II) и (IV).

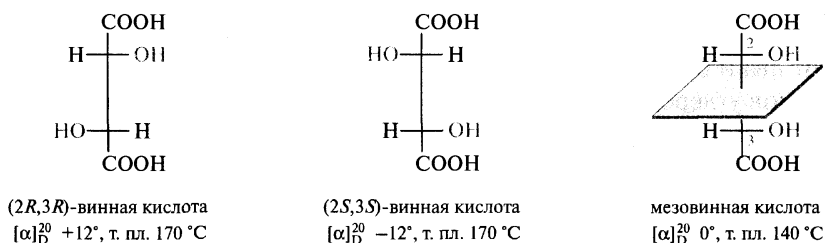
В молекулах, имеющих несколько асимметрических атомов, конфигурация каждого центра хиральности по *R,S*-системе обозначается отдельно по тем же правилам, что и для соединений с одним центром хиральности.

В проекционных формулах (I) и (II) одинаковые лиганды (атомы водорода) находятся по одну сторону проекции, такие стереоизомеры называют

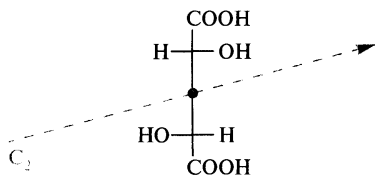
эритро-формами. В формулах (III) и (IV) эти же лиганды находятся по разные стороны вертикальной линии проекции Фишера, соответствующие им соединения называют *трео*-формами.

В отличие от энантиомеров, диастереомеры имеют различия в физических и химических свойствах. Они отличаются температурами плавления и кипения, имеют разную плотность, показатели преломления, растворимость, дипольные моменты. Оптическая активность диастереомеров, представляющих собой хиральные молекулы, отличается по знаку и по величине угла. Диастереомеры с разной скоростью реагируют с одинаковыми веществами. Более того, из диастереомеров могут образовываться разные по строению вещества.

мезо-Соединения. В тех случаях, когда асимметрические атомы углерода имеют одинаковое окружение, общее число конфигурационных стереоизомеров не отвечает формуле 2^n . Так, винная (2,3-дигидроксипутандиовая) кислота с двумя асимметрическими атомами углерода в молекуле должна бы существовать в виде четырех конфигурационных стереоизомеров, однако для нее известны только три индивидуальных стереоизомера: (2*R*,3*R*)- и (2*S*,3*S*)-винные кислоты, а также оптически недеятельная мезовинная кислота. Известен лишь один рацемат — виноградная кислота. Отсутствие оптической активности у мезовинной кислоты объясняется тем, что ее молекула ахиральна, потому что имеет плоскость симметрии, проходящую через середину связи C-2—C-3:



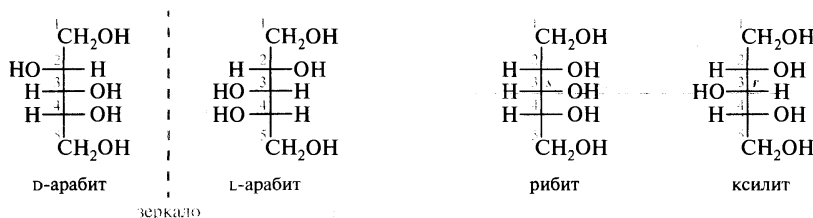
Необходимо отметить, что хиральные молекулы могут иметь оси симметрии *n*-го порядка. Так, у оптически активных винных кислот имеются оси симметрии второго порядка C_2 . При повороте вокруг этих осей на 180° все точки молекул занимают положения, аналогичные тем, которые они занимали перед выполнением операции симметрии. Асимметричные молекулы (типа бутанола-2) не имеют элементов симметрии (кроме осей первого порядка C_1 , присущих любым телам):



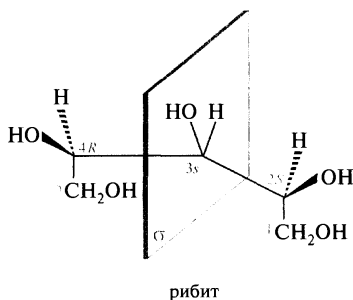
ось симметрии в молекуле (2*R*,3*R*)(+)-винной кислоты

У соединений с тремя центрами хиральности и одинаковым набором заместителей у асимметрических атомов число индивидуальных стереоизомеров также не соответствует расчетному. Например, спирты, образующиеся при восстановлении пентоз (моносахаридов), имеют в своих молекулах по три асимметрических атома, но вместо восьми конфигурационных стереоизоме-

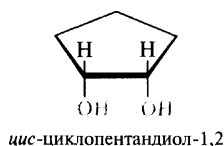
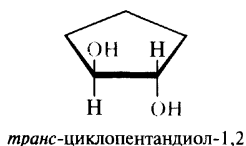
ров имеют лишь четыре: две оптически активные формы — D- и L-арабиты — и две *мезо*-формы — рибит и ксилит:



У оптически активных арабитов атом С-3 не является асимметрическим, поскольку соединен с двумя группами $\text{C}^*\text{H}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, имеющими одинаковое строение и одинаковую конфигурацию центра хиральности. У *мезо*-форм — рибита и ксилита — периферические асимметрические атомы С-2 и С-4 имеют противоположные конфигурации, поэтому заместители $\text{C}^*\text{H}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ уже не будут полностью идентичными, из-за чего С-3 следует рассматривать как асимметрический атом. Такие атомы углерода называют *псевдоасимметрическими* и обозначают строчными буквами *r* и *s*. В молекуле рибита С-3 имеет *s*-конфигурацию, в молекуле ксилита — *r*-конфигурацию. Поскольку в системе Кана—Ингольда—Прелога заместитель с *R*-конфигурацией имеет преимущество перед заместителем с *S*-конфигурацией, то группа $\text{C}^*\text{H}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ с *R*-конфигурацией старше такой же группы с *S*-конфигурацией. Однако из-за того, что молекулы рибита и ксилита имеют плоскость симметрии σ , то в целом они ахиральны:



Диастереомерия циклических соединений. Стереизомерия циклических соединений имеет ряд особенностей. Так, в циклоалканах с двумя и более заместителями пары заместителей могут располагаться как по одну, так и по разные стороны условно плоских циклов. В первом случае говорят о *цис*-расположении лигандов, в другом случае для обозначения конфигурации используют префикс *транс*-. По отношению друг к другу такие стереоизомеры являются диастереомерами:

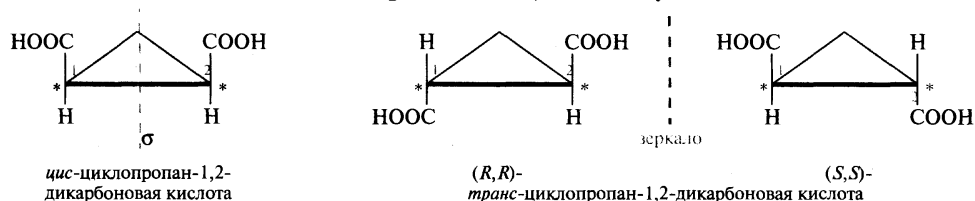


Приставки *цис*- и *транс*- используют применительно только к дизамещенным циклам. Для соединений с тремя и более заместителями применяют более сложную систему обозначения конфигурации, которая в настоящем курсе не обсуждается.

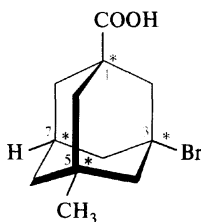
Молекулы замещенных циклоалканов могут быть ахиральными и хиральными. Например, молекула циклопропан-1,2-дикарбоновой кислоты имеет два асимметрических атома углерода и, следовательно, должна бы существовать в виде четырех конфигурационных изомеров. Однако в молекуле *цис*-циклопропан-1,2-дикарбоновой кислоты имеется плоскость симметрии. Вследствие этого молекула ахиральна и представляет собой *мезо*-форму. *транс*-Изомер существует в виде пары энантиомеров; его молекулы хиральны и не имеют плоскостей симметрии.

Аналогичные подходы применимы и к другим алициклическим системам, а также к их гетероциклическим аналогам, имеющим в циклах разное число заместителей.

Для обозначения конфигурации асимметрических атомов углерода в замещенных циклоалканах можно применять *R,S*-систему:



В полициклических насыщенных системах число асимметрических атомов обычно велико и общее число стереоизомеров часто не отвечает формуле $N = 2^n$. Это обусловлено тем, что существование некоторых стереоизомеров даже теоретически невозможно. Так, молекула 3-бromo-5-метиладамантан-1-карбоновой кислоты имеет в своем составе четыре асимметрических атома углерода; несмотря на это для данного соединения известна лишь одна пара энантиомеров. Ни у одного из четырех центров хиральности нельзя поменять конфигурацию, не нарушив жесткую каркасную структуру адамантана:

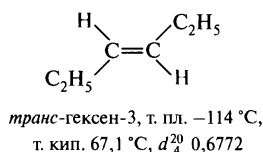
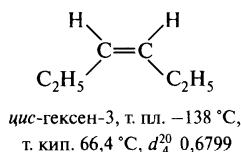


3-бromo-5-метиладамантан-1-карбоновая кислота

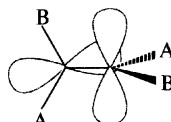
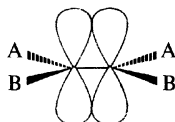
4.2.6. π -Диастереомеры

Алкены и их производные с общей формулой $ABC=CDE$ могут существовать в виде π -диастереомеров. π -Диастереомеры возникают при условии неидентичности лигандов, связанных с отдельными атомами углерода двойной связи, т. е. должны выполняться условия $A \neq B$, $D \neq E$. π -Диастереомеры отличаются друг от друга различным расположением лигандов относительно плоскости симметрии π -связи. Для обозначения диастереомеров этого типа используют префиксы *цис*- и *транс*-. У *цис*-изомеров одинаковые лиганды расположены по одну сторону плоскости симметрии, у *транс*-изомеров — по разные стороны. Молекулы π -диастереомеров ахиральны, имеют как минимум одну плоскость симметрии (плоскость, в которой лежат σ -связи sp^2 -гибридиз-

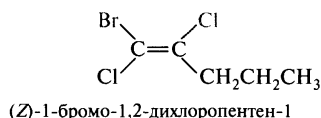
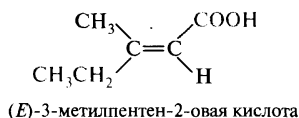
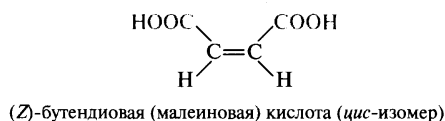
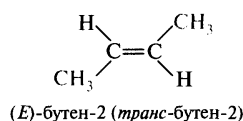
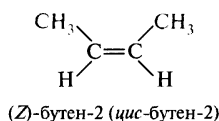
зованных атомов углерода). π -Диастереомеры отличаются друг от друга физическими и химическими свойствами, например:



цис-транс-Изомеры существуют потому, что свободное вращение вокруг двойной связи не происходит, иначе неизбежно нарушилась бы π -связь:



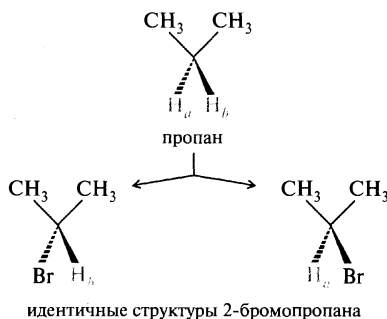
Принцип старшинства заместителей (правило последовательности) лежит в основе *E,Z*-системы, применяемой для обозначения конфигурации двойных связей *цис*- и *транс*-изомеров. Для этого в парах лигандов, соединенных с каждым из атомов двойной связи, определяют старшинство заместителей. Если старшие заместители каждой пары находятся по одну сторону двойной связи, то конфигурацию обозначают префиксом (*Z*)- (от нем. *zusammen* — вместе), в том случае, когда старшие лиганды находятся по разные стороны плоскости симметрии двойной связи, применяют префикс (*E*)- (от нем. *entgegen* — напротив). *E,Z*-Система позволяет однозначно указывать расположение заместителей у двойной связи, тогда как обозначения *цис*- и *транс*- применимы далеко не во всех случаях. Ниже приведены примеры обозначения конфигурации двойных связей по *E,Z*-системе. В двух последних случаях обозначение префиксами *цис*- и *транс*- неприемлемо:



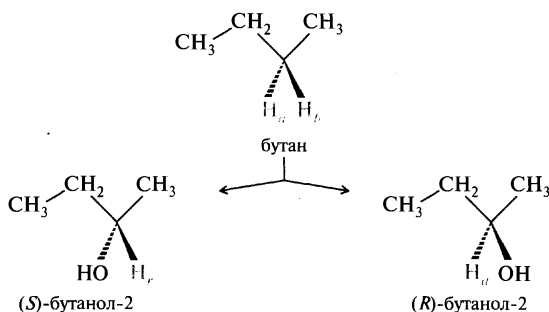
4.2.7. Топизм

Топизм (от греч. *topos* — место) — раздел стереохимии, посвященный изучению и сравнению взаимного расположения одинаковых лигандов и их окружения. Два одинаковых лиганда, связанных с одним и тем же атомом в молекуле, могут быть *гомотопными*, *энантиотопными* или *диастереотопными*. Для установления характера топических отношений можно использовать критерий замещения: если замена поочередно каждого из двух одинаковых лигандов ка-

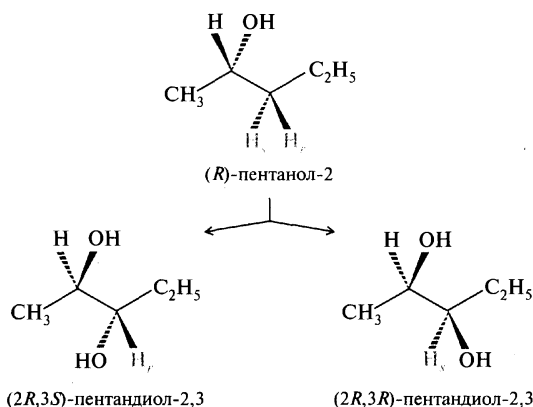
кой-либо группировкой приводит к образованию двух абсолютно идентичных молекул, то такие лиганды являются гомотопными. Например, если в молекуле пропана у С-2 поочередно замещать атомы водорода H_a и H_b бромом, то это приведет к образованию двух одинаковых молекул 2-бромпропана:



Если же такая процедура приводит к получению пары энантиомеров, то лиганды называют энантиотопными. В молекуле бутана энантиотопными являются атомы водорода у С-2 и С-3, поочередная замена их другими лигандами приводит к образованию энантиомеров:



При поочередной замене в молекуле (R)-пентанола-2 атомов водорода H_s и H_r гидроксильными группами образуются два диастереомерных пентандиола-2,3. Атомы H_s и H_r считаются диастереотопными:



В двух последних случаях замещение приводит к появлению нового центра хиральности; молекулы-предшественники при этом являются *прохиральными*, а атом, у которого проведено замещение, рассматривается как прохиральный

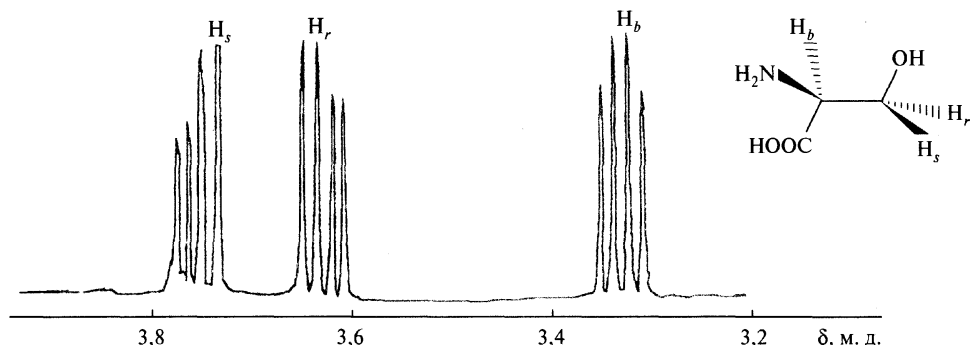


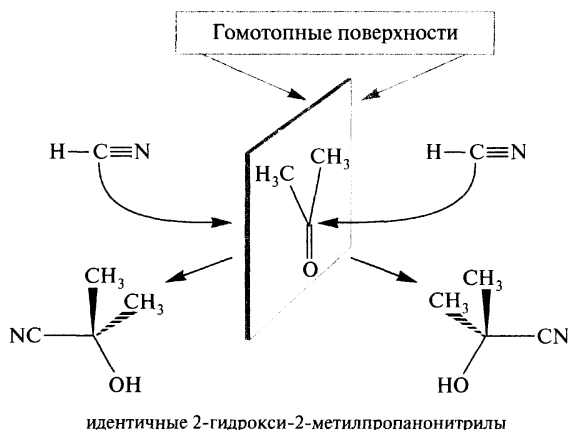
Рис. 4.13. Различие сигналов диастереотопных протонов в спектре ПМР (*S*)-серина в 10%-м растворе NaOD в D₂O

центр. Соответственно и заменяемые лиганды называются прохиральными. Если замена одного из энантиотопных или диастереотопных лигандов на старшую (в *R,S*-системе) группу атомов приводит к новому центру хиральности с *R*-конфигурацией, то исходный лиганд считают *про-R*-лигандом и обозначают его индексом *r*. В том же случае, когда аналогичная процедура приводит к центру с *S*-конфигурацией, то исходный *про-S*-лиганд обозначают индексом *s*. В молекуле упомянутого выше (*R*)-пентанола-2 атом H_s является *про-S*-лигандом, а атом H_r — *про-R*-лигандом.

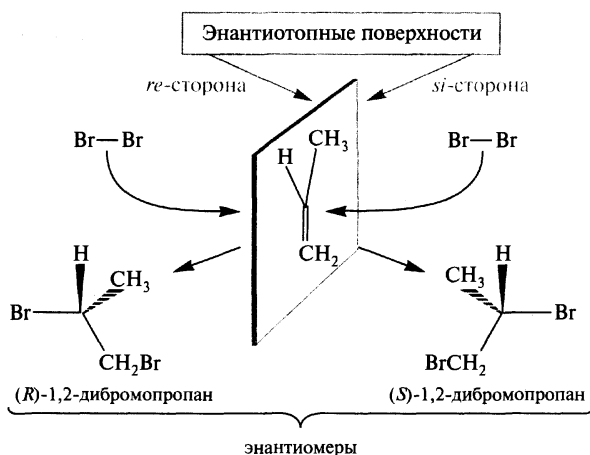
Следует отметить, что диастереотопные протоны имеют разные сигналы в спектрах ПМР. Так, в спектре (*S*)-серина (2-амино-3-гидроксипропановой кислоты) протоны H_r и H_s дают разные сигналы (рис. 4.13).

Топные взаимоотношения существуют также между разными сторонами плоских молекул альдегидов, кетонов, алкенов и т. п. Стороны этих молекул также могут быть гомотопными, энантиотопными и диастереотопными.

В молекулах, имеющих гомотопные поверхности, заместители у атомов, образующих двойную связь, должны быть одинаковыми. Примерами молекул с гомотопными поверхностями служат этилен, формальдегид, ацетон. Присоединение к разным сторонам таких молекул сопровождается образованием идентичных соединений. Так, в результате присоединения циановодородной кислоты к ацетону с разных сторон плоской молекулы образуются идентичные гидросинитрилы:



Поверхности энантиотопных и диастереотопных молекул обозначают префиксами *re*- и *si*-, используя правила старшинства по системе Кана—Ингольда—ПРЕЛОГА. Если старшинство трех групп, связанных с центральным sp^2 -гибридизованным атомом углерода, убывает по часовой стрелке, то поверхность обозначается префиксом *re*-, если против часовой стрелки — префиксом *si*-. Молекулы с энантиотопными и диастереотопными сторонами, присоединяя несимметричные реагенты, превращаются соответственно в пару энантиомеров и пару диастереомеров. Так, в результате присоединения двух атомов брома к пропену с разных сторон плоской молекулы образуются энантиомеры 1,2-дибромпропана:

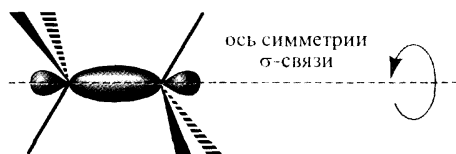


Различия энантиотопных и диастереотопных групп и поверхностей проявляются во многих биохимических реакциях (см. 4.4).

4.3. Конформации

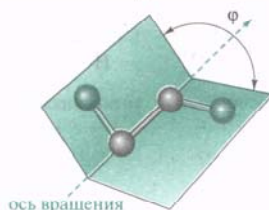
Конформация определяется как любое относительное положение атомных ядер в молекуле, при котором сохраняется ее целостность (т. е. конфигурация). Конформационные изомеры, или конформации, неотделимы друг от друга и сосуществуют в едином множестве геометрических форм, возникающих в результате перемещения ядер атомов в молекуле относительно друг друга.

Одной из причин возникновения конформаций является вращение вокруг одинарных связей. Образующаяся в результате осевого перекрывания атомных орбиталей σ -связь симметрична относительно оси, проходящей через ядра связанных атомов, поэтому при повороте одного фрагмента относительно другого связь не нарушается:



Конформации имеют различное расположение атомов и атомных групп у двухатомного фрагмента. Важной характеристикой конформации является

торсионный угол (ϕ) — диэдральный (двугранный) угол, образованный плоскостями, в которых лежат связи соседних атомов четырехатомного фрагмента:



4.3.1. Конформации ациклических соединений

Этан — одна из простейших молекул, для которой возможно существование конформаций. В результате полного оборота, совершаемого одной метильной группой относительно другой, возникает бесконечное множество конформаций, шесть из них с торсионными углами, кратными 60° , — три *заслоненных* и три *заторможенных* — соответствуют максимумам и минимумам на энергетической кривой (рис. 4.14). Скорость вращения оценивается величиной 10^6 оборотов в секунду при 20°C .

Заслоненные и заторможенные конформации отличаются уровнем потенциальной энергии. Заслоненные конформации этана неустойчивы, причиной этого является отталкивание электронных оболочек противостоящих связей, называемое *торсионным напряжением*. Торсионным напряжением объясняется неустойчивость отдельных конформаций более сложных молекул.

Конформации, имеющие одинаковый запас потенциальной энергии, называются *вырожденными*. В случае этана вырожденными являются все заслоненные и все заторможенные конформации, возникающие в процессе полного поворота одной метильной группы относительно другой. Разность потенциальных

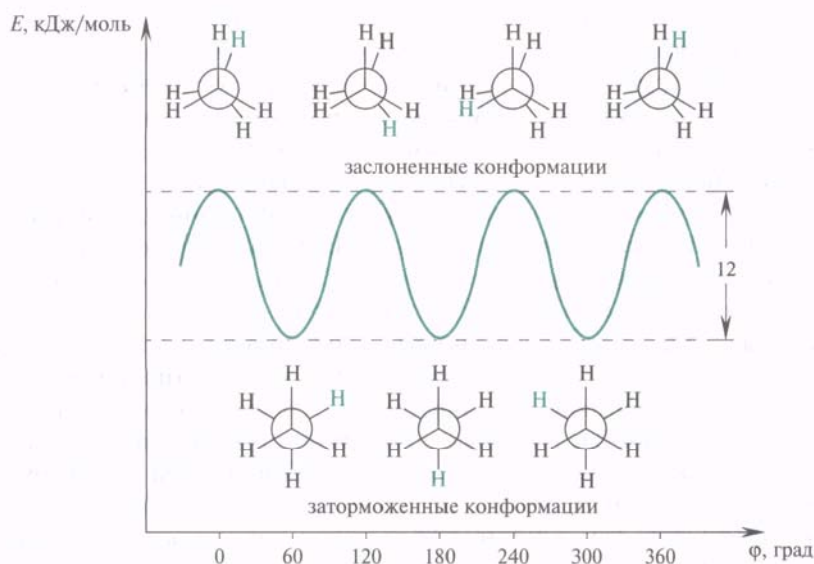


Рис. 4.14. Изменение потенциальной энергии в процессе конформационных превращений этана

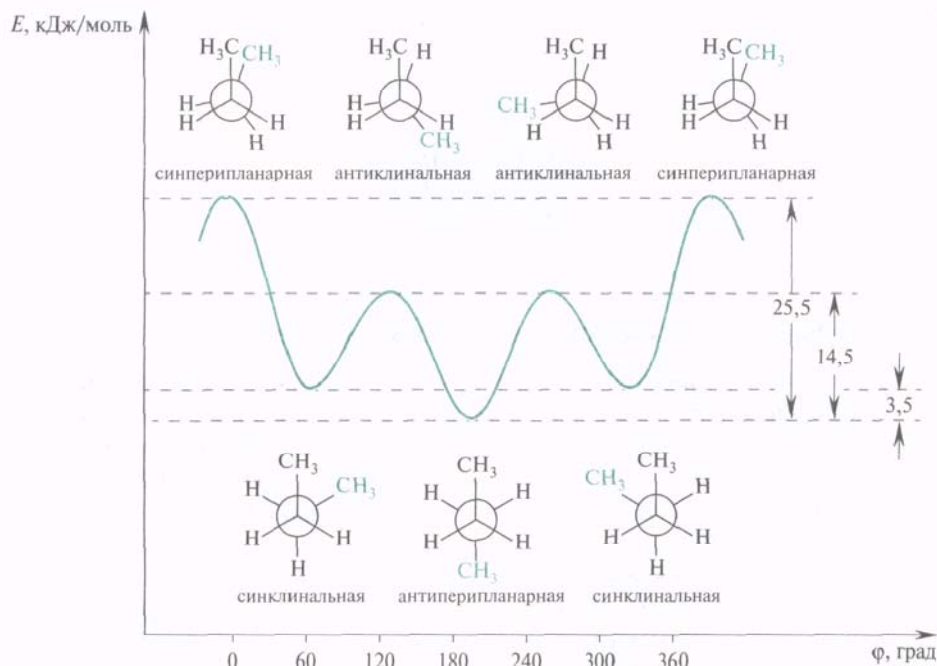


Рис. 4.15. Изменение потенциальной энергии в процессе конформационных превращений бутана

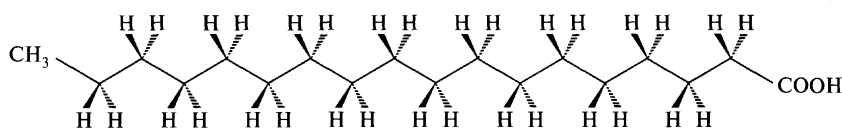
энергий двух крайних конформаций называется барьером вращения. Для этана барьер вращения имеет сравнительно небольшое значение (12 кДж/моль).

В молекуле бутана при повороте вокруг связи С-2—С-3 возникает большее по сравнению с этаном число различающихся по энергии конформаций, что связано с различным взаимным расположением метильных групп (рис. 4.15). В наиболее энергетически выгодной *антиперипланарной* конформации метильные группы максимально удалены друг от друга. Наименее устойчива *синперипланарная* конформация, в ней кроме упоминавшегося ранее торсионного напряжения имеется взаимное отталкивание сближенных в пространстве метильных групп — ван-дер-ваальсово напряжение. В *синклиальной* (скошенной, или *gash*-) конформации отсутствует торсионное напряжение, но сохраняется ван-дер-ваальсово напряжение. В *антиклиальной* конформации сохраняется торсионное напряжение, но отсутствует ван-дер-ваальсово. Барьер вращения для бутана составляет 25,5 кДж/моль.

Отдельные, относительно устойчивые конформации называются *конформерами*. Например, для бутана таковыми являются антиперипланарная и синклиальные конформации. Конформерам соответствуют минимумы на энергетических кривых. Заслоненные конформации можно рассматривать как переходное состояние между относительно устойчивыми конформерами. Большую часть времени молекулы существуют в виде устойчивых заторможенных конформеров. Так, у бутана 69% молекул существуют в виде энергетически самой выгодной антиперипланарной конформации и 31% — в виде синклиальной (скошенной) конформации. Соотношение конформеров зависит от характера группировок, соединенных с фрагментом —CH₂—CH₂—.

Например, у 1,2-дибромэтана оно составляет 89% (антиперипланарная конформация) и 11% (синклиальная). В кристаллическом состоянии молекулы, как правило, находятся в какой-либо одной конформации.

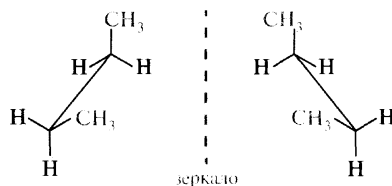
Молекулы с длинными углеродными цепями принимают сложные конформации, которые можно рассматривать как сочетание конформаций простых двухуглеродных фрагментов. Термодинамически наиболее выгодны зигзагообразные конформации, в которых отсутствует как торсионное, так и ван-дер-ваальсово напряжение. В зигзагообразных конформациях все объемные группировки атомов занимают друг относительно друга антиперипланарное положение, в такой конформации все связи С—С длинной углеродной цепи располагаются в одной плоскости. Например, молекулы высших жирных кислот в твердом состоянии и в жидкокристаллических структурах существуют в форме зигзагообразных конформаций:



зигзагообразная конформация стеариновой кислоты

В жидком состоянии и в растворах зигзагообразные конформации перестают преобладать в равновесной смеси, здесь уже начинает действовать кинетический фактор — за счет теплового движения молекул и их отдельных частей длинные молекулы могут принимать различные нерегулярные конформации.

Отдельные конформации в целом ахиральных молекул могут быть хиральными, так что понятия хиральности, энантиомерии и диастереомерии применимы и к конформерам. Например, скошенные конформации бутана с торсионными углами 60° и 300° по отношению друг к другу являются предметом и не совместимым с ним зеркальным изображением, т. е. парой энантиомеров. Однако в равновесной смеси конформеров эти две конформации содержатся в равных количествах и очень быстро переходят друг в друга, поэтому бутан оптической активностью не обладает:



энантиомерные скошенные конформации бутана

4.3.2. Конформации циклических систем

Циклы, построенные только из тетраэдрических атомов углерода или содержащие гетероатомы, за исключением трехчленных, — неплоские и существуют в виде разнообразных конформаций. Своеобразие конформационных переходов циклических систем состоит в том, что они протекают синхронно и согласованно. Наиболее полно исследованы конформационные переходы циклогексана, поэтому именно на его примере будут обсуждены конформационные превращения циклов. Конформации других циклоалканов будут рассмотрены в дальнейшем (см. 7.1).

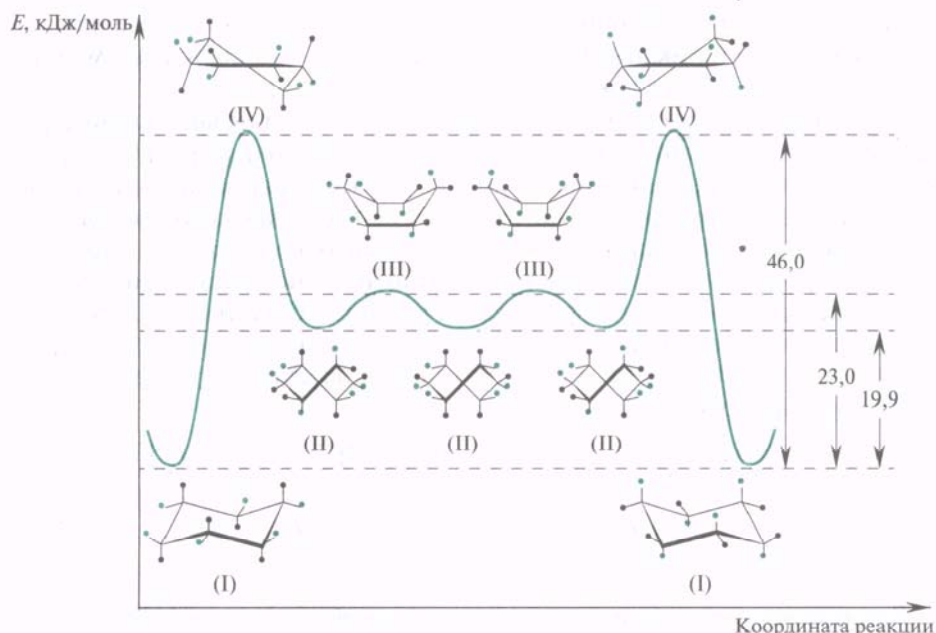
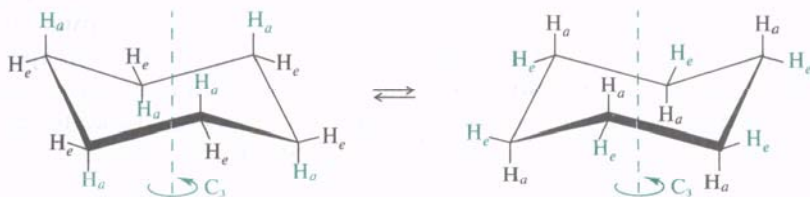


Рис. 4.16. Энергетическая характеристика конформаций циклогексана

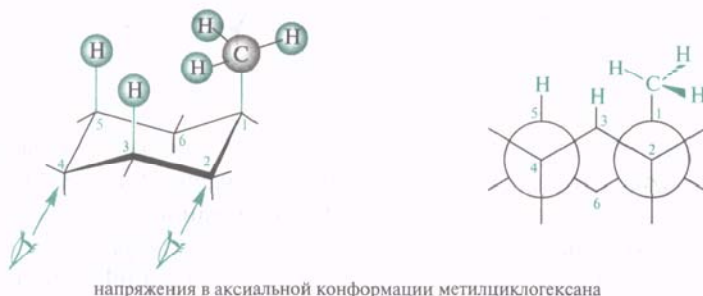
Из разных конформаций, принимаемых молекулой циклогексана (рис. 4.16), наиболее устойчивой является конформация *кресла* (I). Минимуму на энергетической кривой соответствует также конформация *искаженной ванны* — *твист-конформация* (II). Две другие конформации — *ванна* (III) и *полукресло* (IV) — соответствуют максимумам на энергетической кривой, и их следует рассматривать как переходные состояния между двумя относительно устойчивыми конформациями.

Циклогексан и большинство его производных и гетероциклических аналогов существуют в конформации кресла. Подтверждение этого было получено в 20-х годах XX столетия с помощью рентгеноструктурного анализа при исследовании дифракции рентгеновских лучей в кристаллах гексабromo- и гексахлорозамещенных циклогексанов. Конформация кресла наиболее симметрична, каждый атом углерода имеет по две неэквивалентные связи С—Н. Связи, расположенные параллельно вертикальной оси симметрии третьего порядка, называют *аксиальными* (*a*), а связи, ориентированные под углом $109,5^\circ$ относительно упомянутой оси, называют *экваториальными* (*e*).

В процессе конформационных превращений аксиальные заместители становятся экваториальными и соответственно экваториальные — аксиальными. С этой точки зрения конформационные переходы циклогексана называются *инверсией*.



Молекулы монозамещенных циклогексанов в процессе конформационных превращений могут принимать две неэквивалентные конформации кресла с аксиальным (аксиальный конформер) или экваториальным (экваториальный конформер) положением заместителя. Конформации замещенных циклогексанов энергетически неэквивалентны. Термодинамически более выгоден экваториальный конформер. Например, в равновесной смеси конформаций метилциклогексана 95% молекул находятся в экваториальной конформации и лишь 5% — в аксиальной. Причина относительной неустойчивости аксиальной конформации метилциклогексана заключается в *1,3-диаксиальном взаимодействии* (разновидность ван-дер-ваальсова напряжения) метильной группы и аксиальных атомов водорода в положениях 3 и 5 циклогексанового кольца, при этом происходит взаимное отталкивание метильной группы и атомов водорода. Еще одной причиной, обуславливающей предпочтительное нахождение объемных заместителей в экваториальном положении, является то, что аксиальная метильная группа находится в скошенном положении относительно группы CH_2 алицикла, и в этом случае также возникает ван-дер-ваальсово напряжение:



напряжения в аксиальной конформации метилциклогексана

Влияние заместителя на характер аксиально-экваториального равновесия в монозамещенных циклогексанах приведено в табл. 4.2.

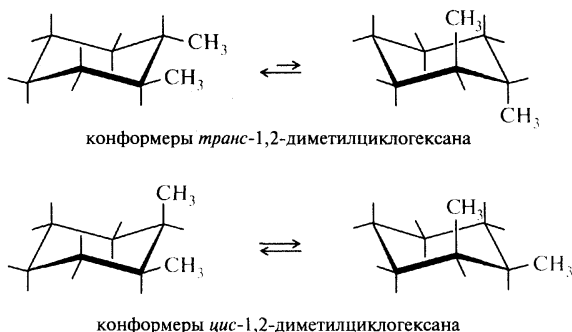
Таблица 4.2. Свободные энергии (ΔG°) аксиально-экваториальных конформационных превращений монозамещенных производных циклогексана

Заместитель	$-\Delta G^\circ$, кДж/моль	Содержание е-конформера, %	Заместитель	$-\Delta G^\circ$, кДж/моль	Содержание е-конформера, %
CH_3	7,1	95	COOH	5,65	92
CH_2CH_3	7,3	97	COOC_2H_5	5,0	89
$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	9,0	98	NH_2	5,0	89
$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	8,3	97	NH_3^+	7,9	97
Циклогексил	9,0	98	NO_2	4,6	88
C_6H_5	12,5	99,5	SH	3,8	83
$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	23,1	~100	HgBr	0	50
CF_3	8,8	98	F	0,6	57
OH	2,2*	65—82	Cl	1,8	62—70
	3,7**				
OCH_3	2,5*	70—78	Br	1,6	66
	3,0**				
OSCH_3	2,5	70—78	I	1,8	65

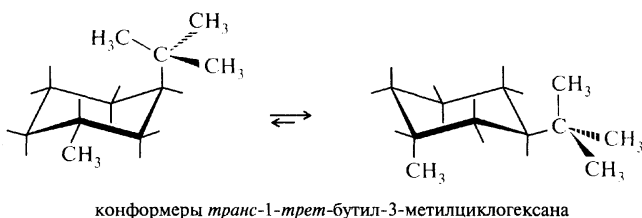
* В апротонном растворителе.

** В протонном растворителе.

Если в циклогексановом кольце имеется более одного заместителя, то при оценке стабильности той или иной конформации учитывают взаимное расположение заместителей в кольце и их строение. Так, в молекуле *транс*-1,2-диметилциклогексана оба заместителя могут занимать или аксиальное, или экваториальное положение; разумеется, более выгодной является диэкваториальная конформация. У *цис*-изомера в любой из двух конформаций кресла одна из метильных групп занимает аксиальное положение, другая — экваториальное; обе конформации в этом случае являются вырожденными.



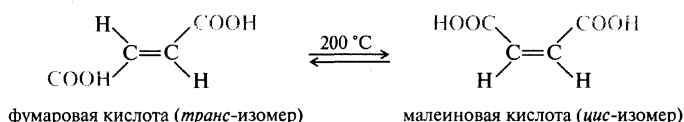
Если заместители разные, то экваториальное положение обычно занимает более объемный заместитель, как, например, у *транс*-1-*трет*-бутил-3-метилциклогексана. Для этого углеводорода термодинамически более выгодна конформация с экваториальным положением объемного *трет*-бутильного радикала, у которого, кстати, одна из самых больших ΔG° конформационных переходов (см. табл. 4.2).



4.3.3. Относительность понятий конфигурации и конформации

Деление стереоизомеров на конфигурационные и конформационные весьма условно. Дело в том, что до сих пор не выработано четкого критерия, позволяющего дифференцировать эти два фундаментальных стереохимических понятия. В одних условиях соединение может быть конфигурационно устойчивым, т. е. его можно считать конфигурационным стереоизомером, тогда как в другом температурном интервале оно же быстро превращается в другой стереоизомер и эту пару изомеров следует уже считать конформациями. Однако существуют конфигурационно устойчивые стереоизомеры, которые в традиционном понимании следовало бы считать конформерами.

π -Диастереомеры в индивидуальных формах существуют лишь в тех условиях, когда невозможно свободное вращение вокруг π -связи. Так, малеиновая и фумаровая кислоты при 200 °С изомеризуются друг в друга:

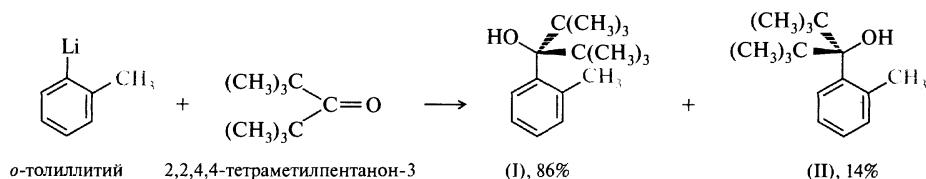


Давно известным примером конфигурационной стереоизомерии, обусловленной торможением внутреннего вращения вокруг σ -связи, является *атропоизомерия*, обнаруженная еще в 1922 г. в результате разделения 6,6'-динитродифенил-2,2'-дикарбоновой кислоты на индивидуальные оптически активные формы. В молекулах соединений такого типа вращение вокруг σ -связей, соединяющих бензольные кольца, не осуществляется из-за взаимного отталкивания объемных заместителей в *орто*-положениях:



Конфигурационная устойчивость уже упоминавшихся *анса*-соединений (см. 4.2.4) зависит от размера макроциклов. Если они содержат 8 метиленовых групп, то такие соединения конфигурационно устойчивы и могут существовать в виде индивидуальных энантиомеров, не рацемизируются даже при нагревании до температуры 200 °С. Соединения, молекулы которых содержат цепь из девяти метиленовых групп, рацемизируются при температурах выше 70 °С (период полураспада ~ 30 ч при 82,5 °С). Таким образом, до 70 °С их энантиомеры можно рассматривать как конфигурационные стереоизомеры, при температурах выше 70 °С — как конформационные. В молекулах *анса*-соединений с десятью и более атомами углерода в полиметиленовой цепи бензольное кольцо с заместителем свободно прокручивается через макроцикл, поэтому такие молекулы конфигурационно неустойчивы, и их геометрические формы следует рассматривать как конформеры.

Еще одним примером соединений с затрудненным внутренним вращением является 2,2,4,4-тетраметил-3-(2-толил)пентанол-3, который получают из ди-*трет*-бутилкетона и соответствующего литийорганического соединения (см. 17.3.4). В этом случае свободному вращению боковой цепи мешает находящаяся в *орто*-положении метильная группа, вклинивающаяся между двумя *трет*-бутильными группами и мешающая их перемещению над ребром бензольного кольца:



Преобладающий кинетически контролируемый продукт (I) выделен в чистом виде хроматографическими методами, при нагревании он превращается в более устойчивый термодинамически контролируемый изомер (II). Энергия активации перехода (или, барьер вращения) составляет 108,4 кДж/моль.

Таким образом, можно привести в виде схемы обобщенную классификацию стереоизомеров, на которой показана четкая граница между понятиями «энантиомерия» и «диастереомерия» и нечеткое, размытое разделение понятий конфигурационных и конформационных стереоизомеров:



4.4. Пространственное строение молекул и их биологическая активность*

Большинству биологически активных веществ свойственна стереоспецифичность действия. Стереоспецифичность является фундаментальным свойством сложных структур, составляющих основу живой материи, и химических процессов, протекающих в ней. Более того, само появление и развитие высокоорганизованных живых существ связывается с возникновением стереоизомеров органических соединений.

В процессе эволюции живой природы возникли оптически активные соединения, из которых строились более сложные биомолекулы — полисахариды, пептиды и белки, нуклеиновые кислоты, липиды и т. д. Для построения сложных молекул природа использовала какой-то один из двух или нескольких стереоизомеров. Например, практически все белки построены из аминокислот L-ряда; в составе углеводсодержащих биомолекул содержатся остатки только D-глюкозы, а не ее энантиомера L-глюкозы; в природных объектах встречается фумаровая кислота, но не встречается ее π -диастереомер — малеиновая кислота. В результате отбора возник сложный асимметрический живой мир, носителями хиральности в котором являются ферменты, клеточные рецепторы, антитела и антигены, клеточные мембраны, низкомолекулярные биорегуляторы и надмолекулярные структуры.

Естественно, встает вопрос о том, как возникла первоначальная асимметрия, почему одни стереоизомеры участвуют в построении живой материи, а другие — нет. Проблему эту пытались решить многие исследователи. Еще в начале XX в. было экспериментально доказано, что под действием циркуля-

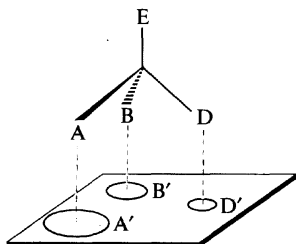
* Изучение этой части главы может вызвать определенные затруднения из-за недостаточного владения фактическим химическим материалом. Рекомендуем периодически обращаться к этому разделу в процессе изучения отдельных глав курса, а также при изучении биохимии и фармакологии.

ционно-поляризованного света удается получить оптически активные соединения без участия каких-либо других хиральных факторов. Предполагают, что циркуляционно-поляризованный свет, возникающий при отражении лунного света от поверхности воды, послужил одной из причин зарождения первичной хиральности. Согласно другой гипотезе, первичная хиральность возникла в результате синтеза органических молекул на поверхности кристаллов оптически активного кварца. Полагают также, что первоначально в природе возникли рацематы, которые затем под действием перечисленных выше факторов расщеплялись на индивидуальные формы в результате спонтанной кристаллизации. Однако до сих пор нет убедительного объяснения причин существования в природе лишь одного из двух возможных энантиомеров с определенной конфигурацией, поскольку возникновение любого из двух возможных энантиомеров абсолютно равновероятно из-за идентичности их физических и химических свойств.

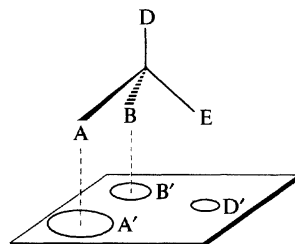
4.4.1. Стереоспецифичность ферментативных реакций

Большинство биохимических процессов стереоспецифичны. Ферментативные реакции протекают с участием одного из двух или более стереоизомеров или приводят к образованию одного из нескольких стереоизомеров. Стереоспецифичность проявляется также в том, что фермент метаболизирует лишь один стереоизомер из двух или нескольких возможных. Стереоспецифичность действия ферментов была открыта в 1854 г. Л. Пастером, который впервые обнаружил избирательное биологическое расщепление одним из плесневых грибов стереоизомеров винной кислоты; в растворах рацемической винной кислоты ферменты гриба метаболизировали только природную правовращающую (2*R*,3*R*)-винную кислоту, при этом левовращающая (2*S*,3*S*)-винная кислота оставалась неизрасходованной. Кстати, именно этот эксперимент можно считать первым удачным опытом биохимического выделения индивидуального энантиомера из рацемата.

Одним из подходов, объясняющих избирательность действия ферментов по отношению к энантиомерам, является принцип *трехточечного взаимодействия*, согласно которому в активном центре фермента имеются три группировки атомов, с которыми связываются комплементарные атомы или атомные группы хирального субстрата. Из двух энантиомеров субстрата тремя точками может связываться с ферментом лишь один; другой энантиомер при любой ориентации в пространстве может координироваться с активным центром фермента только двумя своими лигандами:



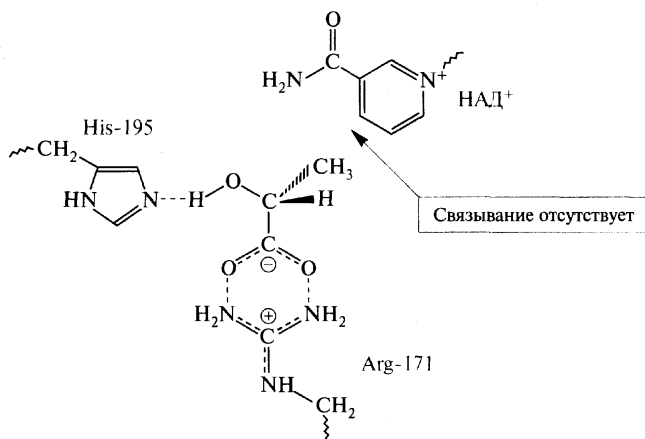
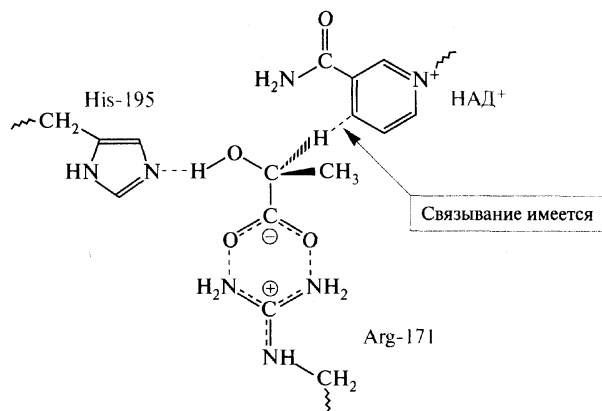
фермент и субстрат скоординированы тремя точками



трехточечное взаимодействие фермента и субстрата не осуществляется

Рассмотренный принцип иллюстрируется далее несколькими примерами.

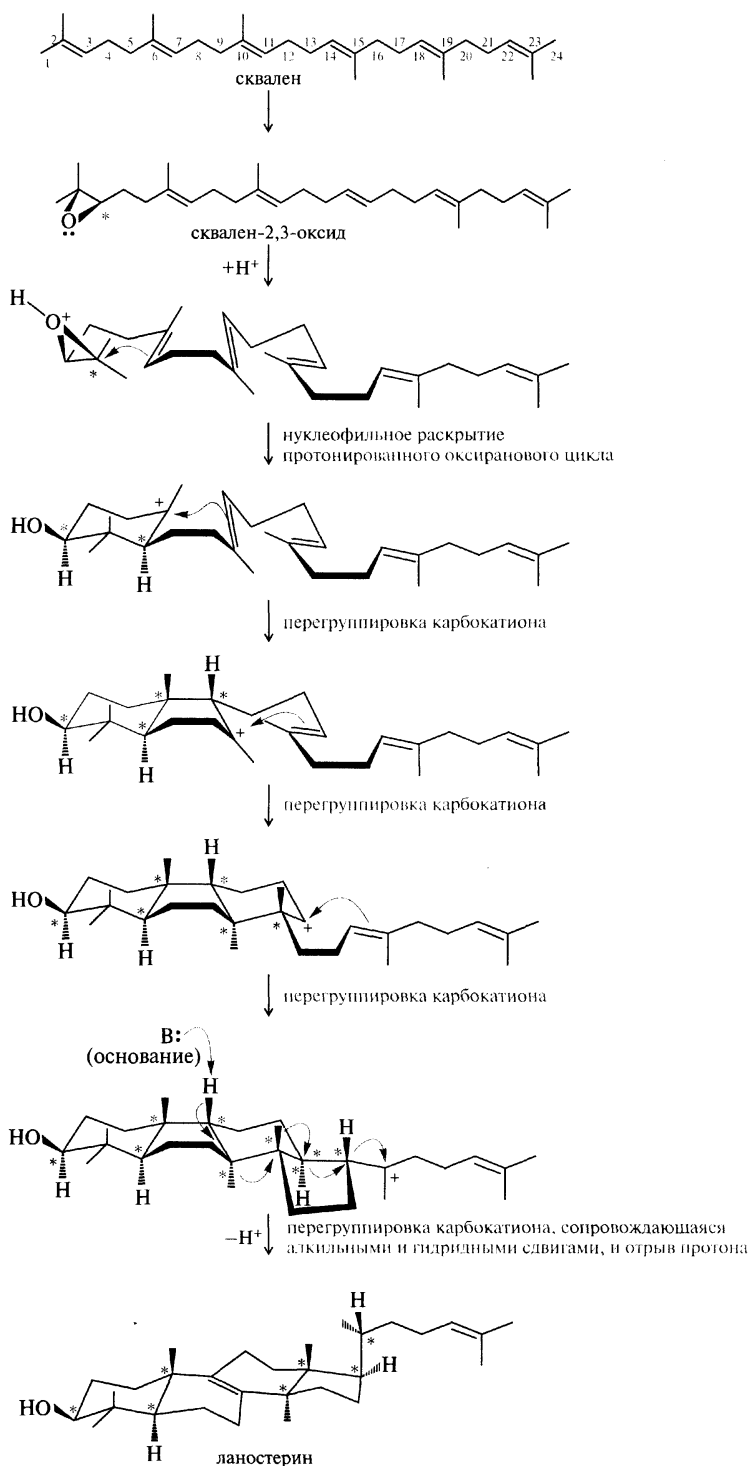
▲ Известно, что в процессе гликолиза углеводов под действием фермента лактатдегидрогеназы из двух энантиомеров молочной кислоты окислению подвергается только *S*-энантиомер. Ниже приведена ориентация энантиомеров молочной кислоты в предполагаемой структуре активного центра лактатдегидрогеназы:



Ионизированная карбоксильная группа (*S*)-молочной кислоты координируется с гуанидиновым фрагментом остатка аргинина (Arg-171), спиртовая гидроксильная группа связывается водородной связью с пиридиновым атомом азота имидазольного кольца гистидина (His-195), после чего α -атом водорода неизбежно оказывается скоординированным с γ -положением пиридинового кольца кофермента НАД⁺. (*R*)-Молочная кислота может связаться с активным центром лактатдегидрогеназы только двумя своими лигандами, из-за чего, собственно, и не происходит ее окисление в пировиноградную кислоту.

Находясь в активном центре фермента, биологически активное вещество принимает определенную конформацию, что также обеспечивает стереоспецифичность катализируемой ферментом реакции.

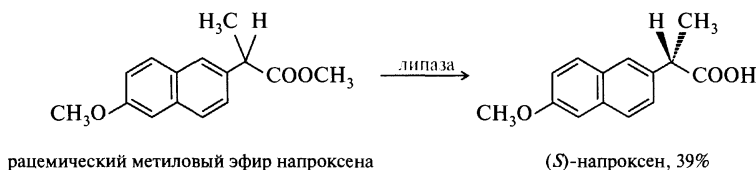
▲ Высочайшую стереоспецифичность проявляют ферменты в процессе синтеза стероида **ланостерина** из его тритерпенового предшественника **сквалена**:



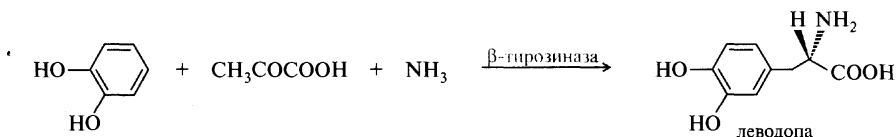
Сквален представляет собой ненасыщенный углеводород с шестью двойными связями, четыре из которых имеют *транс*-конфигурацию: (*E,E,E,E*)-2,6,10,15,19,23-гексаметилтетракозагексаен-2,6,10,14,18,22. Молекула сквалена ахиральна, в ее структуре нет ни одного асимметрического атома углерода. Сначала сквален окисляется в 2,3-оксид при участии фермента сквален-эпоксидазы. На следующем этапе сквален-оксидциклаза катализирует нуклеофильное раскрытие напряженного трехчленного кольца, которое начинается с протонирования кислорода оксидного цикла (см. 16.5). Образовавшийся после этого карбокатион претерпевает несколько перегруппировок, сопровождающихся гидридным и алкильным переносами (см. 13.4.2). В процессе биосинтеза ланостерина в ахиральной молекуле сквалена возникают девять асимметрических атомов, причем каждый из них приобретает строго определенную конфигурацию. Такой механизм образования стероидов доказан методом меченых атомов с использованием радиоактивной уксусной кислоты.

Стереоспецифичность ферментативных реакций используется для получения чистых стереоизомеров химических соединений (лекарственных веществ, пищевых добавок и др.). Ферментативные реакции применяют на отдельных стадиях полного химического синтеза, в основном для разделения рацематов.

▲ На последней стадии синтеза нестероидного противовоспалительного средства **напроксена** проводят ферментативный гидролиз его рацемического метилового эфира липазой дрожжевого гриба *Candida cylindracea*. При этом *S*-изомер гидролизуется, тогда как *R*-форма остается нерасщепленной:



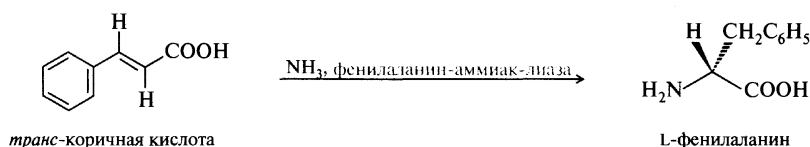
▲ Известное противопаркинсоническое средство **леводопа** [(*S*)-2-амино-3-(3,4-дигидроксифенил)пропановая кислота] может быть получен из пирокатехина, пировиноградной кислоты и аммиака, при использовании β -тирозины из энтеробактерии *Erwinia herbicola*:



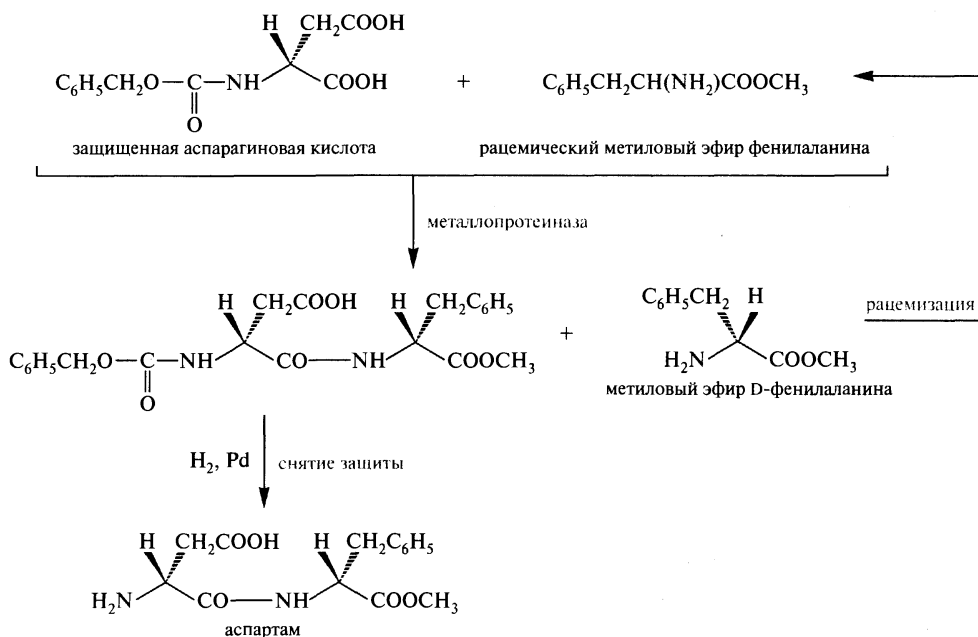
Аналогичным образом из фенола, пировиноградной кислоты и аммиака получают L-тирозин.

▲ Подсластитель пищевых продуктов **аспартам** представляет собой метиловый эфир дипептида, образованного L-аспарагиновой кислотой и L-фенилаланином. Аспартам в 200 раз слаще сахара, причем сладким вкусом обладает лишь один из четырех его стереоизомеров. Аспартам в больших количествах получают в промышленности и используют в диетическом питании. Для производства аспартама необходимы чистые энантиомеры исходных α -аминокис-

лот. Одним из путей решения этой задачи является использование ферментов, которые обеспечивают стереоселективность некоторых ключевых стадий синтеза. Например, L-фенилаланин получают из *транс*-коричной кислоты и аммиака при участии фермента фенилаланин-аммиак-лиаза из модифицированного методами генной инженерии штамма *Rodotorula rubra*:



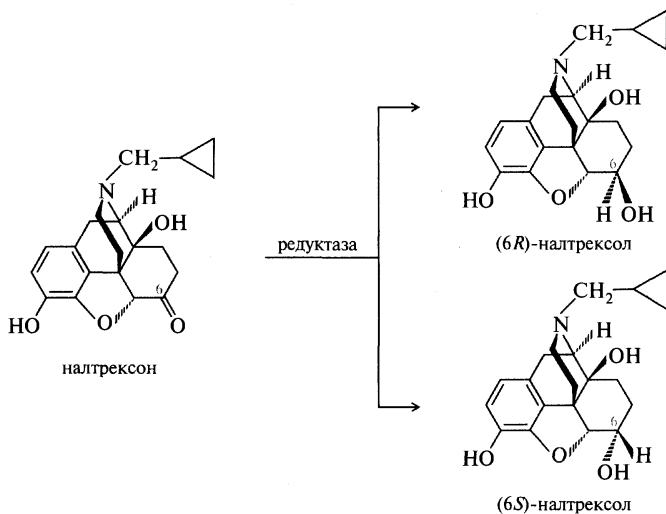
Согласно иной схеме синтеза, аспартам получают из защищенной L-аспарагиновой кислоты (у аминокислоты аминогруппа блокирована ацилированием) и метилового эфира рацемического фенилаланина:



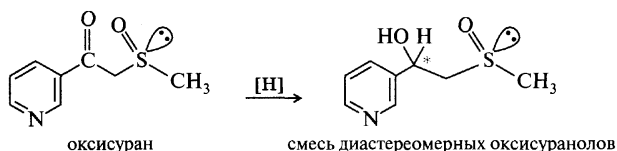
Конденсацию защищенных аминокислот проводят с помощью фермента металлопротеиназы, при этом реакция протекает стереоселективно — с аспарагиновой кислотой соединяется только L-изомер метилового эфира фенилаланина. Оставшаяся неизменной D-форма подвергается рацемизации и запускается в новый цикл синтеза аспартама, тем самым достигается значительная экономия фенилаланина.

▲ Известны случаи проявления ферментами видовой специфичности. Так, известный антагонист опиоидных рецепторов **налтрексон** в процессе метаболизма подвергается восстановлению в соответствующий спирт, при этом могут образоваться два диастереомерных налтрексолов. В организме человека и кролика восстановление идет исключительно до 6*R*-изомера, тогда как в организме курицы, также стереоселективно, образуется, но только 6*S*-изомер.

Обезьяны и морские свинки восстанавливают налтрексон в два диастереомерных спирта с преобладанием *6R*-изомера. Последнее объясняется тем, что в печени этих животных найдены две специфические редуктазы, обеспечивающие образование упомянутых диастереомеров.



▲ В некоторых случаях ферменты не обеспечивают стереоспецифичность, и в результате метаболических процессов образуются смеси стереоизомеров. Хиральность молекулы иммуносупрессора **оксисурана** обусловлена трехкоординированным атомом серы, у которого роль четвертого лиганда выполняет неподеленная пара электронов. Оптически активный оксисуран в результате метаболизма восстанавливается в диастереомерные спирты, причем образуется смесь диастереомеров. Следует отметить, что метаболиты также обладают иммуносупрессорным действием, причем значительно большим, чем исходный препарат. Подтверждается это тем, что у некоторых животных (например, у собак) оксисуран показывает слабое иммуносупрессорное действие, так как восстанавливается в их организмах в незначительной степени:

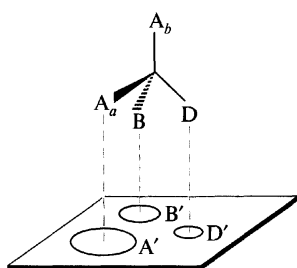


4.4.2. Топизм в ферментативных реакциях

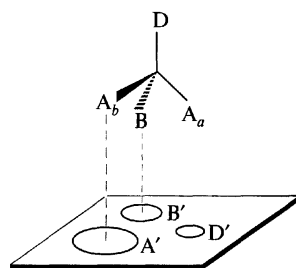
В тех реакциях, когда из ахиральных молекул в процессе биосинтеза образуются хиральные молекулы, как правило, происходит стереоспецифичное образование одного из двух энантиомеров или одного из нескольких диастереомеров. При этом проявляются топные отношения между отдельными лигандами или поверхностями в исходных ахиральных молекулах.

Энантиотопные лиганды ахиральных молекул по-разному располагаются в активных центрах ферментов, что, собственно, и обуславливает стереоспе-

цифичность ферментативных реакций, приводящих к образованию какого-либо одного энантиомера из двух возможных. Молекулы, имеющие в своем составе энантиотопные группировки A_a и A_b , могут разместиться в активном центре фермента двумя способами. В первом варианте, когда к активному центру фермента обращен лиганд A_a , тетраэдрическая молекула субстрата связывается с ферментом тремя точками, в результате чего становится возможным протекание реакции. В ином случае, после переориентации тетраэдра с активным центром фермента связывается лиганд A_b , при этом из двух других комплементарных группировок с активным центром фермента оказывается связанной лишь одна, — такое положение субстрата не приводит к превращению его в другое соединение:

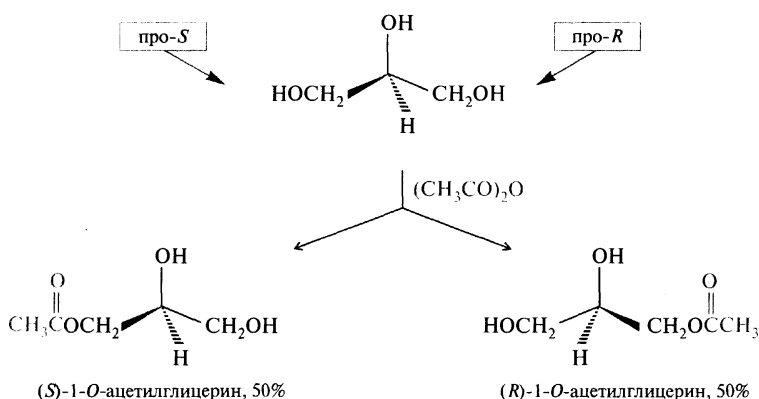


фермент и субстрат скоординированы тремя точками



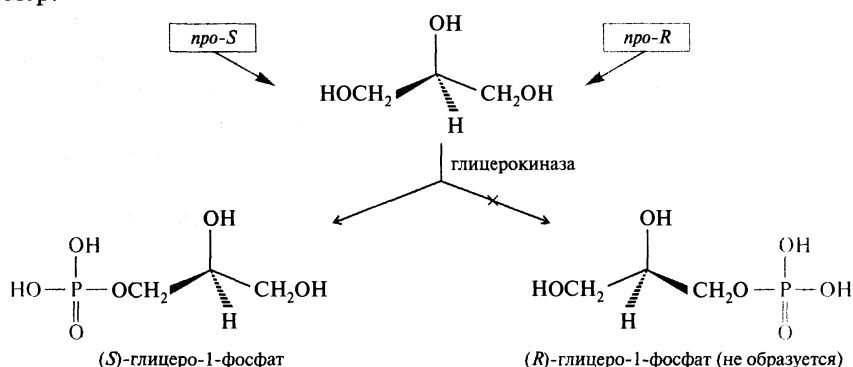
трехточечное взаимодействие фермента и субстрата не осуществляется

▲ В молекуле **глицерина** две гидроксиметильные группы энантиотопны. При ацилировании *in vitro* (см. 20.2) одной из них уксусным ангидридом симметрия молекулы нарушается, С-2 становится центром хиральности. Стереохимическим результатом этой реакции является образование рацемата, поскольку реакция протекает в ахиральной среде и ни одна из двух групп не имеет преимущества перед другой:



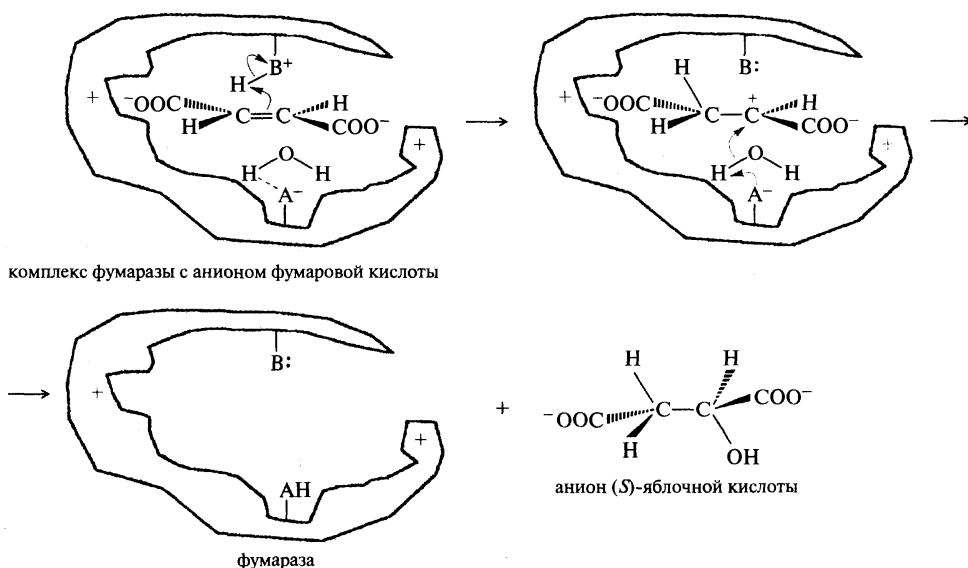
В процессе биосинтеза фосфатидов происходит катализируемое глицерокиназой ферментативное фосфорилирование одной из первичных спиртовых групп глицерина. В активном центре фермента молекула глицерина располагается так, что фосфатная группа связывается только с *про-S*-группировкой CH_2OH , *про-R*-группа фосфорилированию не подвергается. В результате

реакции образуется только один из двух энантиомеров глицеро-1-фосфата — *S*-изомер:

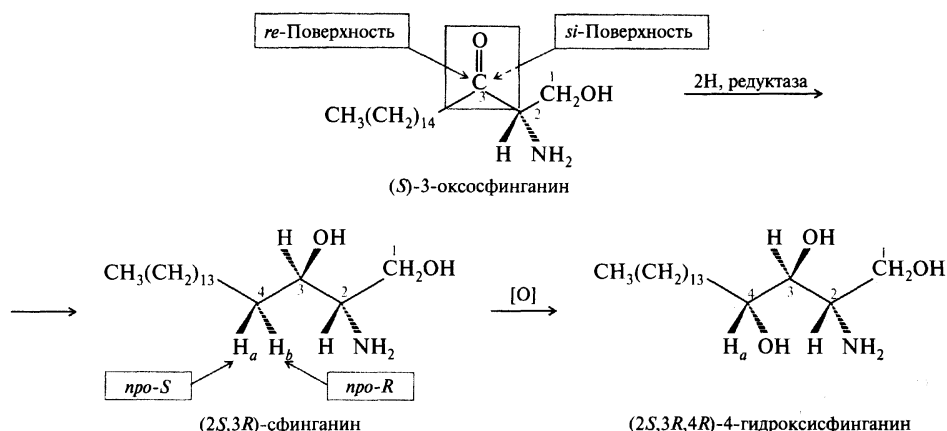


Молекулы алкенов, альдегидов, кетонов, иминов и т. п., имеющие энантиотопные поверхности, в активных центрах ферментов ориентируются так, что определенные группы атомов присоединяются к ним только с какой-то одной стороны (*re*- или *si*-), что также обеспечивает стереоселективность реакций присоединения и приводит к образованию исключительно одного из двух возможных энантиомеров.

▲ В процессе синтеза яблочной кислоты в биохимическом цикле трикарбоновых кислот энантиотопные поверхности ионизированной молекулы ее предшественника — **фумаровой кислоты** — располагаются в активном центре фермента фумаразы так, что *si*-сторона оказывается обращенной к источнику нуклеофила (скоординированной с анионной группой активного центра фумаразы молекуле воды), а *re*-сторона — к источнику электрофила (катионной группе, связанной с протоном). Такую ориентацию молекулы фумаровой кислоты обеспечивают прежде всего ионные взаимодействия ее диссоциированных карбоксильных групп (анионных центров) с катионными группами активного центра фумаразы:



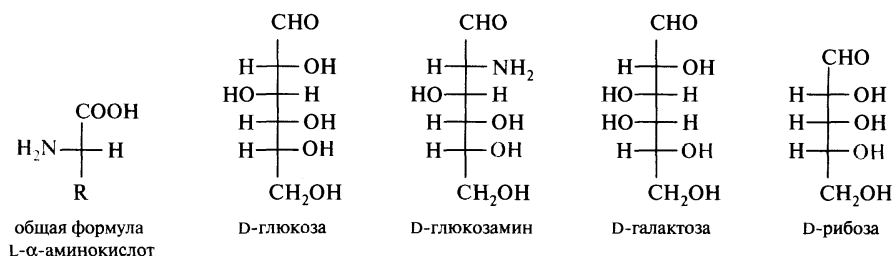
▲ На одном из этапов биосинтеза сфинголипидов диастереотопные поверхности (*S*)-3-оксосфинганина ориентируются в активном центре фермента редуктазы строго определенно, что приводит к образованию (2*S*,3*R*)-сфинганина — одного из четырех возможных стереоизомеров этого соединения. При этом присоединение гидридного атома водорода происходит со стороны *si*-поверхности карбонильной группы. При окислении (2*S*,3*R*)-сфинганина из двух диастереотопных атомов водорода у С-4 отщепляется атом *b*, который является *про-R* атомом, т. е. замещение его приводит к *R*-конфигурации вновь образовавшегося центра хиральности (2*S*,3*R*,4*R*)-4-гидроксисфинганина:



Диастереотопные поверхности проявляют свою неидентичность не только в хиральных средах, каковыми являются белковые молекулы ферментов и клеточных рецепторов, но и в ахиральных средах, в которых протекают реакции *in vitro*.

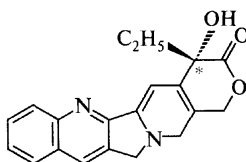
4.4.3. Стереоспецифичность биологически активных веществ

Накоплен большой фактический материал, выявляющий взаимосвязь между конформационным и конфигурационным строением молекул и их биологической активностью. Приведем несколько примеров разной биологической активности стереоизомеров природных соединений. Начать, видимо, необходимо с того, что еще раз упомянуть о стереохимии главных «строительных материалов» живой природы — аминокислот и углеводов. Основа жизни — белки — построены из аминокислот L-ряда, остатки аминокислот D-ряда содержатся только в полипептидах микроорганизмов. Остатки углеводов, входящих в состав различных полисахаридов и углеводсодержащих смешанных биополимеров, в основном относятся к D-ряду:



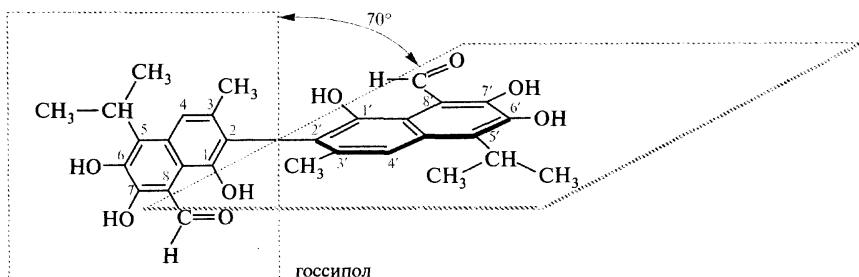
Из пары энантиомеров аминокислот или углеводов биологическую активность проявляет лишь один.

▲ Алкалоид **камптотecin**, содержащийся в небольших количествах (около 0,005%) в коре и древесине стеблей тибетского растения *Camptotheca acuminata*, имеет в своей структуре один асимметрический атом углерода и существует в виде пары энантиомеров. Камптотecin в низких дозах угнетает развитие новообразований, активен против некоторых видов меланом, карцином и лейко-мий. Механизм действия основан на том, что он ингибирует синтез ДНК, а также рибосомной и матричной РНК, но не влияет на синтез митохондриальной РНК. Активностью обладает природный (*S*)-камптотecin, рацемат вдвое менее активен, чем *S*-изомер. Неактивны также производные камптотeciна, у которых отсутствует гидроксильная группа или она заменена на хлор.



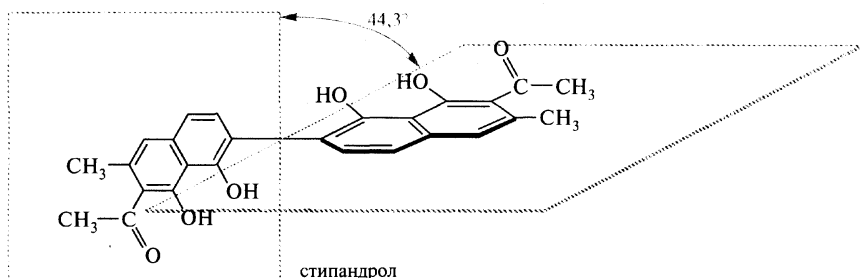
(*S*)-камптотecin

▲ **Госсипол** — желтый пигмент, выделяемый из семян хлопчатника (*Gossypium arboreum*, семейство *Malvaceae*), а также из других растений этого семейства — давно известен за счет своих антиокислительных свойств, благодаря чему применялся как стабилизатор виниловых мономеров. Из-за наличия в молекуле госсипола четырех заместителей в положениях 1, 3, 1' и 3' в ней затруднено свободное вращение вокруг σ -связи, соединяющей нафталиновые кольца, в результате чего госсипол может существовать в виде индивидуальных энантиомеров (атропоизомеров, см. 4.3.3). Диэдральный угол между плоскими ароматическими нафталиновыми кольцами составляет 70° . В 1972 г. в Китае было обнаружено, что госсипол угнетает сперматогенез. Механизм контрацептивного действия связан с тем, что госсипол ингибирует фермент лактатдегидрогеназу, участвующую в аэробных и анаэробных метаболических процессах, протекающих в сперме и генерирующих ее клетках. Установлено, что активен только левовращающий госсипол, рацемат проявляет только 50% активности, а (+)-госсипол неактивен.



▲ Растение *Stypantra unbricata*, семейство *Liliaceae*, в Западной Австралии известно как «ослепляющая трава» (*blind grass*). У животных, поевших это растение, развивается слабость, паралич задних конечностей, что в конце концов приводит к смерти. Отравление сопровождается слепотой, вызванной необра-

тимой дегенерацией сетчатки и атрофией зрительного нерва. Действующим началом этого растения является бинафтильное производное **стипандрол**, в молекуле которого всего лишь два заместителя в положениях 1 и 1', вследствие чего, в отличие от госсипола, свободное вращение не затруднено, и поэтому стипандрол существует в виде рацемата и оптической активностью не обладает.



▲ Во многих случаях фармакологическая активность одного из стереоизомеров во много раз больше, чем другого. Например, из двух энантиомеров гормона **адреналина** левовращающий *R*-изомер в 15 раз активнее своего оптического антипода.

▲ Биологическая активность диастереомеров может различаться в разной степени. **α-Токоферол** (витамин E) имеет в своей структуре три центра хиральности и, следовательно, может существовать в виде 8 стереоизомеров. Все они известны и проявляют разную витаминную активность. Если активность *2R,4'R,8'R*-изомера условно принять за 100%, тогда активность остальных семи изомеров составит:

2R,4'R,8'S-изомера — 90%,

2R,4'S,8'S-изомера — 73%,

2S,4'S,8'S-изомера — 60%,

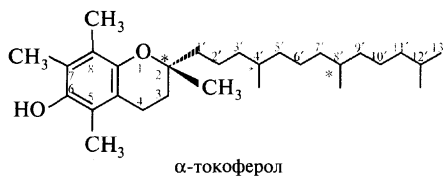
2R,4'S,8'R-изомера — 57%,

2S,4'R,8'S-изомера — 37%,

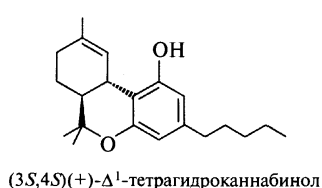
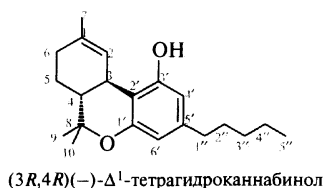
2S,4'S,8'R-изомера — 31%,

2S,4'S,8'R-изомера — 21%.

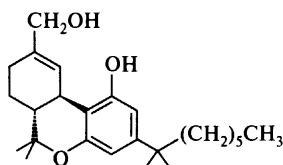
Природные токоферолы, отличающиеся строением заместителей в кольцах, имеют *R*-конфигурацию всех центров хиральности:



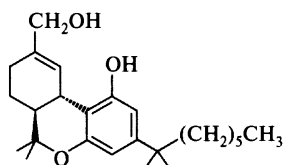
▲ Одним из соединений, обуславливающих психотропную активность гашиша, добываемого из индийской конопли (*Cannabis indica*), является **(3*R*,4*R*)(-)-Δ¹-тетрагидроканнабинол**, который представляет собой в 13—20 раз более сильный каннабиномиметик, чем синтетический правовращающий *3S,4S*-изомер:



Кроме того, установлено, что тетрагидроканнабинолы с *транс*-расположением заместителей в положениях 3 и 4 более активны, чем *цис*-изомеры. Некоторые другие синтетические аналоги каннабиноидов, наоборот, оказались более активными, чем природные вещества. Так, левовращающий изомер соединения (I) обладает в 87 раз более сильной каннабиномиметической активностью, чем природный Δ^1 -тетрагидроканнабинол, и он же в 1000—4500 раз более активен, чем его правовращающий изомер (II):



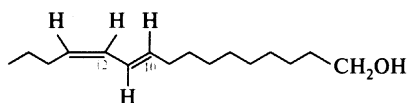
(I)

 $[\alpha]_D^{20} -244^\circ$, т. пл. 141—142 °C


(II)

 $[\alpha]_D^{20} +244^\circ$, т. пл. 141—142 °C

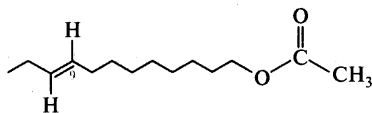
▲ Разную биологическую активность *π*-диастереомеров можно проиллюстрировать на примере **феромонов**. Феромоны — летучие соединения, посредством которых насекомые передают друг другу различного рода информацию. Среди них есть соединения или группы соединений, вызывающие чувство тревоги, регулирующие поведение насекомых в семьях, привлекающие самцов к самкам. Половой феромон тутового шелкопряда *Bombyx mori* бомбикол сравнительно несложное по структуре соединение — (10*E*,12*Z*)-гексадекадиен-10,12-ол-1:



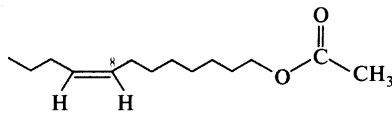
бомбикол

Он впервые был выделен в количестве 12 мг из специальных желез 500 000 самок тутового шелкопряда. Из четырех диастереомеров бомбикола наибольшей активностью обладает природный 10*E*,12*Z*-изомер, для получения ответной реакции 50% насекомых достаточно концентрация (так называемая пороговая концентрация) феромона в воздухе 10^{-12} мкг/см³ (это всего лишь 2500 молекул в 1 см³, для сравнения: в 1 см³ воздуха $4,5 \cdot 10^{18}$ молекул газов!). Активность остальных трех изомеров значительно ниже (табл. 4.3).

Интересно отметить, что примесь всего лишь 1,1% *Z*-изомера в половом феромоне бабочки *Rhyacionia buoliana* — (*E*)-додецен-9-илацетате — делает его практически неактивным. И наоборот, феромон фруктовой моли *Grapholitha molesta* (*Z*)-додецен-8-илацетат активен лишь в присутствии *E*-изомера:



(E)-додецен-9-илацетат



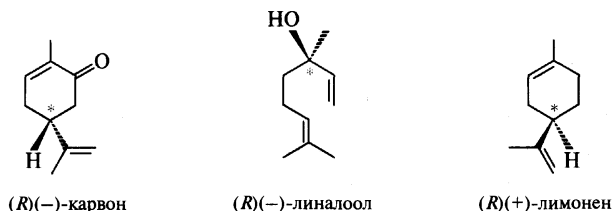
(Z)-додецен-8-илацетат

▲ Разные представители флоры и фауны могут продуцировать разные стереоизомеры одного и того же вещества. Так, в эфирном масле тмина содержится до 60% правовращающего (*S*)-карвона, тогда как левовращающий (*R*)-карвон присутствует в эфирном масле мяты кудрявой и тоже в значительных

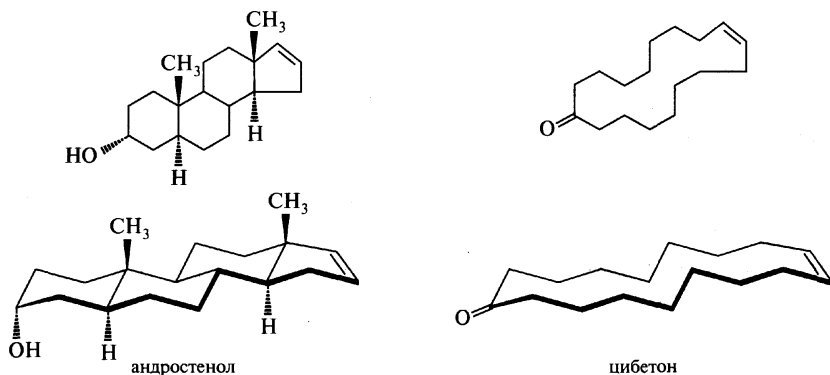
Таблица 4.3. Биологическая активность π -диастереомеров бомбикола

Стереоизомер	Пороговая концентрация, мкг/мл
10 <i>E</i> ,12 <i>Z</i> -	10^{-12}
10 <i>Z</i> ,12 <i>E</i> -	10^{-3}
10 <i>Z</i> ,12 <i>Z</i> -	1
10 <i>E</i> ,12 <i>E</i> -	10

количествах (до 70%). Есть и другие примеры — в розовом масле содержится (*R*)(–)-линалоол, в эфирном масле апельсина — его *S*-форма; в том же эфирном масле апельсина имеется (*R*)(+)-лимонен, а его левовращающий изомер является составной частью эфирного масла сосновых игл.



▲ Конформационное строение также влияет на биологическую активность веществ. Два на первый взгляд непохожих соединения — макроциклический кетон **цибетон** и стероид **андростенон** — имеют одинаковый запах. Молекула конформационно подвижного цибетона принимает такую конформацию, которая похожа по форме на конформационно жесткую молекулу андростенона, что, вероятно, и обеспечивает сходство запахов.



4.4.4. Стереоспецифичность лекарственных веществ

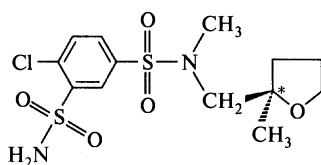
Многие природные и синтетические лекарственные средства имеют в своих молекулах асимметрические атомы углерода и могут существовать в виде стереоизомеров. Стереоизомеры чаще всего проявляют разную фармакологическую активность.

Фармакологическое действие лекарства осуществляется чаще всего в результате взаимодействия лекарственного вещества с *клеточным рецептором*. Термином «клеточный рецептор» обозначают чувствительные элементы клетки, взаимодействие с которыми определенного вещества вызывает физико-хи-

мические и ферментативные процессы, приводящие в итоге к специфическому фармакологическому результату. В отличие от ферментов рецепторы не метаболизируют взаимодействующее с ним соединение, а, наоборот, сами подвергаются обратимым химическим изменениям, вызывающим последующую цепь процессов, определяющих конечный фармакологический эффект. Вещества, взаимодействующие с рецепторами, делятся на две группы: агонисты возбуждают клеточный рецептор, антагонисты — блокируют. Из двух энантиомеров физиологически активного соединения эутомером (от греч. *eu* — хороший) называют энантиомер с более высоким сродством или активностью; дистомером (от греч. *dis* — плохой) — энантиомер с низкой активностью или сродством. Отношение активности эутомера к активности дистомера называется эудизмическим коэффициентом.

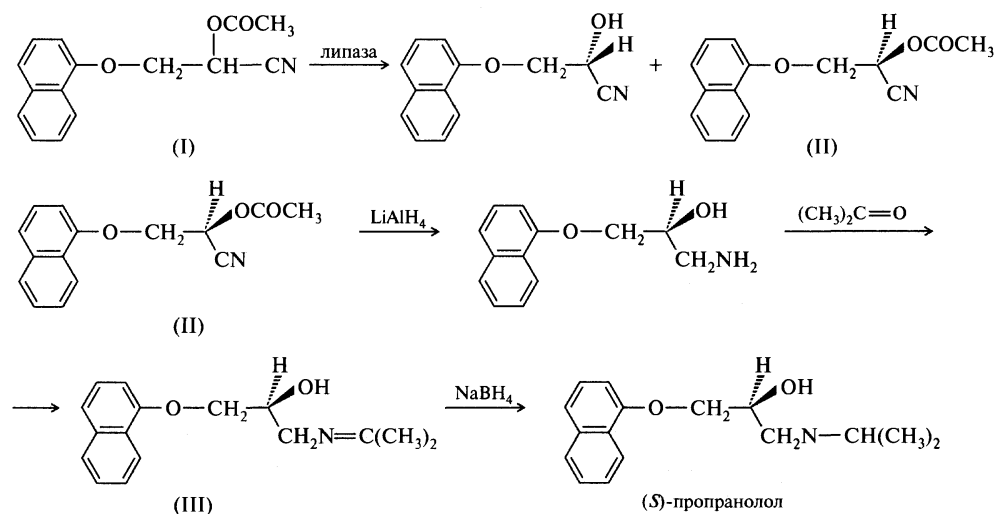
Для объяснения стереоспецифичности действия лекарственных веществ используется тот же самый подход, что и в случае ферментов — принцип трехточного взаимодействия. Энантиомерные формы лекарств связываются с активными центрами клеточных рецепторов либо тремя, либо двумя лигандами.

▲ В качестве одного из примеров, иллюстрирующих разную фармакологическую активность энантиомеров, можно привести диуретик **мефрусид** (байкарон), молекула которого имеет один асимметрический атом углерода. Из двух энантиомеров этого соединения *R*-форма более чем в два раза активнее своего антипода.



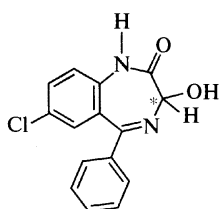
(*R*)(-)-мефрусид

▲ *S*-Энантиомер β-адреноблокатора **пропранолола**, лекарственного средства, применяемого при сердечной недостаточности, значительно более эффективен, чем *R*-форма. Гораздо большая эффективность одного из энантиомеров заставила разработать ряд методов синтеза чистой *S*-формы пропранолола:

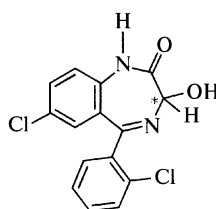


Как это показано на схеме, на одной из стадий рацемический ацетоксинитрил (I) подвергается ферментативному гидролизу, при этом бактериальная липаза расщепляет только *R*-форму. На последующих стадиях восстанавливают *S*-форму ацетоксинитрила (II) в соответствующий аминокспирт, из которого получают имин (III). На последнем этапе имин восстанавливают борогидридом натрия в (*S*)-пропранолол.

▲ Пример обратного свойства: известные транквилизаторы **оксазепам** и **лоразепам** конфигурационно неустойчивы, в водных растворах подвергаются быстрой рацемизации, поэтому в данном случае о стереоспецифичности действия говорить не приходится:

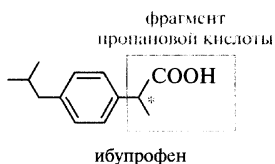


оксазепам

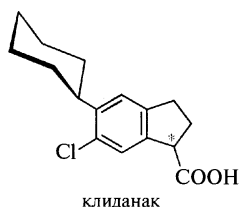


лоразепам

▲ Многие нестероидные противовоспалительные средства представляют собой производные 2-фенилпропановой кислоты (один из распространенных препаратов этой группы ибупрофен). α -Атом углерода у этих соединений является асимметрическим. В опытах *in vitro* *S*-изомеры проявляют себя как сильные ингибиторы синтеза простагландинов, что и обуславливает их противовоспалительную активность. *R*-Формы такого рода активностью не обладают. В опытах *in vivo* ситуация резко меняется, *R*-изомеры также проявляют противовоспалительную активность. Объясняется это тем, что во многих животных организмах, в том числе и в человеческом, происходит обращение конфигурации асимметрического атома углерода *R*-формы — дистомер превращается в эутомер. Наиболее ярко это проявляется у такого препарата, как **клицданак**. Через три часа после перорального введения морским свинкам (*R*)-клицданака в плазме крови обнаруживается 90% *S*-формы, с рацемическим препаратом это происходит еще быстрее (через один час). Обращение конфигурации эутомера происходит в незначительном масштабе (не более 5%). Следует также отметить, что этот препарат выводится из организма в основном в неизмененном виде (не изменяется строение, но не конфигурация асимметрического атома углерода).



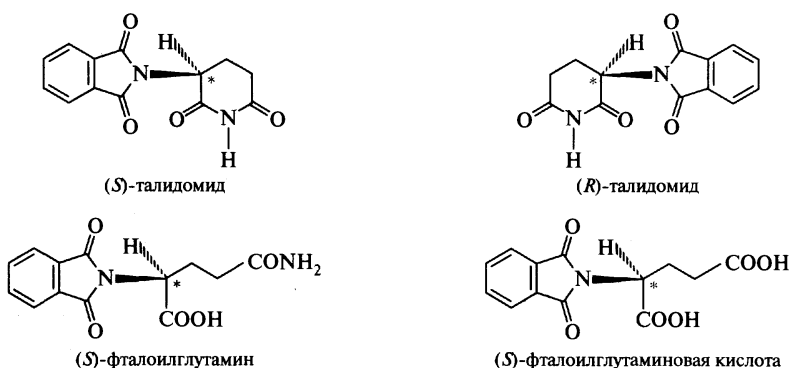
ибупрофен



клицданак

▲ Пренебрежение изучением фармакологической активности стереоизомеров может привести к трагическим последствиям. Примером этого может служить история с производившимся в Западной Германии транквилизатором **талидомидом**. Препарат, помимо основного снотворного действия, оказывал

сильное тератогенное и эмбриотоксическое действие: вызывал ненормальное развитие плода у беременных женщин, у новорожденных оказывались недоразвитыми конечности. При более детальном исследовании выяснилось, что из двух энантиомеров талидомида побочным действием обладал только *S*-изомер. Установлено, что в процессе метаболизма (*S*)-талидомид превращается в соответствующие фталоилные производные глутамина и глутаминовой кислоты, которые, собственно, и проявляют тератогенное и эмбриотоксическое действие, тогда как аналогичные метаболиты (*R*)-талидомида такого рода действием не обладали (удивительный факт, производные природных аминокислот и такое негативное воздействие!).



▲ Есть примеры, когда рацемат превосходит по действию оба энантиомера. Так, вещество с антигистаминной активностью — **изотипендил** — в рацемической форме превосходит по действию правовращающий изомер в 1,4 раза, а левовращающий — в 2,5 раза.



▲ По отдельным видам фармакологической активности энантиомеры одного и того же соединения могут различаться существенно, по другим — в значительно меньшей степени, наконец, в ряде случаев активность стереоизомеров может быть одинаковой. Довольно хорошо в этом плане изучена фармакологическая активность энантиомеров атропина, алкалоида из растения семейства пасленовых *Atropa belladonna*. В нативном состоянии, в растении, он существует в виде левовращающей *S*-формы, называемой (**–**)-**гиосциамин**.

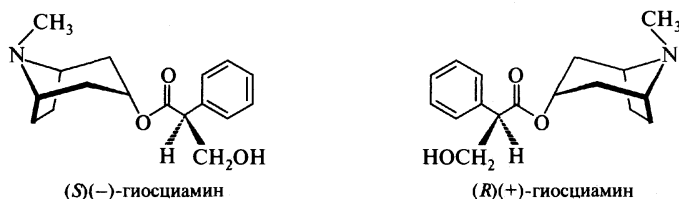
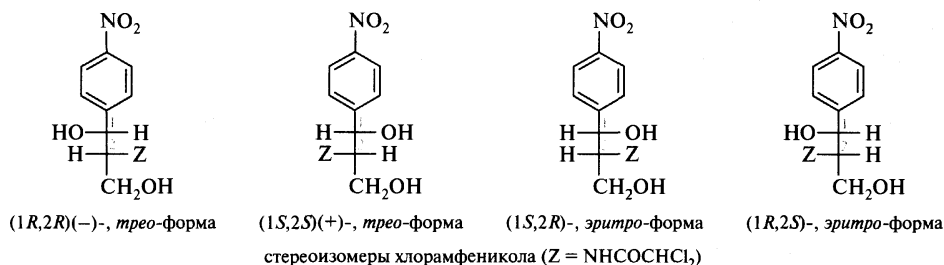


Таблица 4.4. Соотношение фармакологических активностей энантиомеров гиосциамин

Фармакологический тест	Отношение активностей S- и R-форм
Мидриатическое действие	60 : 1
Предупреждение пилокарпиновой саливации	40 : 1
Предупреждение гипотензивных эффектов раздражения блуждающего нерва	25—40 : 1
Снятие ацетилхолиновой контрактуры изолированной кишки	30 : 1
Предупреждение ареколинового тремора	25 : 1
Угнетение холинэстеразы сыворотки крови	3 : 1
Предупреждение никотиновых судорог	1,5—2,5 : 1
Блокада проведения по верхнему шейному ганглию	1 : 1
Токсичность	1 : 1

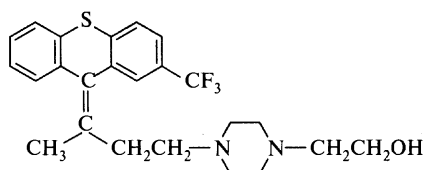
В процессе выделения алкалоида из растения происходит его рацемизация в оптически неактивную форму, в виде которой он под названием **атропин** используется в медицине. В табл. 4.4 приведены соотношения активностей энантиомеров гиосциамин по некоторым фармакологическим тестам.

▲ Лекарственные вещества, извлекаемые из природных объектов животного или растительного происхождения, как правило, представляют собой индивидуальные стереоизомеры. Синтетические лекарственные средства используют в виде рацемических смесей или в виде индивидуальных стереоизомеров; последнее приводит к значительному удорожанию лекарства из-за необходимости разделения рацемических смесей на индивидуальные оптически активные формы. Примером может служить **хлорамфеникол**. Из четырех его стереоизомеров антибиотической активностью обладает только один — левовращающий *трео*-изомер, (1*R*,2*R*)(–)-дихлороацетиамидо-1-(*n*-нитрофенил)пропандиол-1,3. Как внутреннее лекарственное средство антибиотик применяют в виде индивидуального стереоизомера левомецитина [чистого (1*R*,2*R*)(–)-изомера]. Левомецитин обладает довольно сильным побочным токсическим действием, поэтому, учитывая высокие терапевтические дозы антибиотика, внутрь его применяют в виде индивидуальной формы. Для наружного применения вполне подходит более дешевый синтомицин (рацемическая смесь лево- и правовращающего *трео*-изомеров).



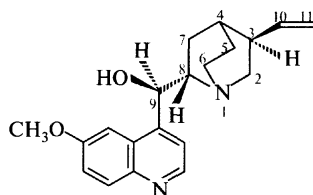
▲ *π*-Диастереомеры тоже иногда используют в виде смесей. Чистый Z-изомер нейролептика **флупентиксола** применяется под торговым назва-

нием «флуксанол депо», а смесь *Z*- и *E*-изомеров называется просто «флуксанол».

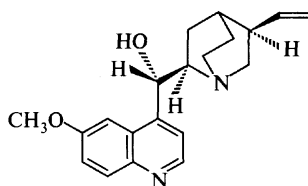


(*Z*)-флупентиксол

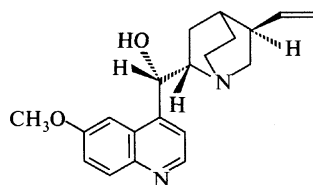
▲ Во многих случаях биологическая активность соединения обусловлена строением и стереохимией не всей молекулы, а какого-то ее фрагмента, как, например, в случае **хинина**. Выделяемый из коры хинного дерева (*Cinchona officinalis*, семейство Rubiaceae) алкалоид хинин — одно из старейших лекарственных средств; его начали применять в качестве противомаларийного средства еще в первой половине XVII в. История его внедрения в научную медицину содержит много трагичного и много курьезного. Первоначально хинную кору под названием «порошок иезуитов» применяли в католических странах — Италии, Испании и др. Оливер Кромвель — лидер Английской буржуазной революции XVII в. и ярый сторонник протестантизма — был болен малярией, но и слышать не хотел о том, чтобы принять лекарство с таким названием, и умер от малярии. В молекуле хинина четыре асимметрических атома углерода. Установлено, что конфигурация 3 и 4 атомов не существенна для проявления противомаларийной активности, а вот расположение заместителей у C-8 и C-9 во многом определяет фармакологические свойства стереоизомеров хинина. Наибольшей антималярийной активностью обладают хинин и хинидин, стереоизомеры с *эритро*-конфигурацией, именно она обеспечивает оптимальное расстояние (0,3 нм) между кислородом гидроксильной группы и атомом азота N-1 в одной из устойчивых конформаций этих молекул. Интересно также отметить, что диастереомер хинина — **хинидин** — применяется как антиаритмическое средство (удивительно, как сильно изменяется фармакологическая активность в результате изменения конфигурации всего лишь одного асимметрического атома углерода):



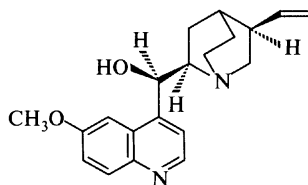
хинин, (8*S*,9*R*), *эритро*-форма



хинидин, (8*R*,9*S*), *эритро*-форма



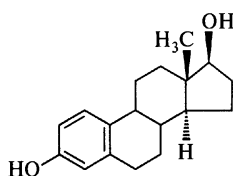
9-эпихинин, (8*S*,9*S*), *трео*-форма



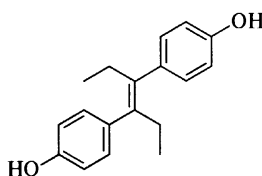
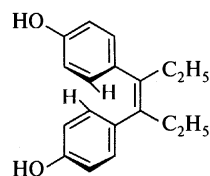
9-эпихинидин, (8*R*,9*R*), *трео*-форма

▲ **транс-Диэтилстильбэстрол** — пример моделирования биологически активного вещества с учетом его стереохимического строения. *транс*-Диэтилстильбэ-

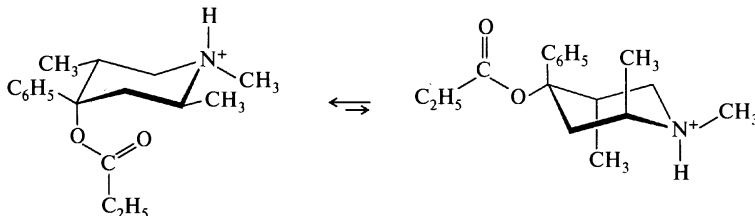
строл на первый взгляд имеет весьма отдаленное сходство с женскими половыми гормонами (например, эстрадиолом). Однако *транс*-конфигурация двойной связи, обуславливающая копланарное расположение ароматических колец диэтилстильбэстрола, обеспечивает проявление эстрогенной активности. В этом случае сходство всего лишь некоторых геометрических параметров молекул является причиной одинаковой активности. Можно также отметить, что у *цис*-изомера ароматические кольца не располагаются в одной плоскости и его эстрогенная активность составляет 7% от активности *транс*-изомера. Справедливости ради необходимо указать, что у диэтилстильбэстрола и некоторых других производных этого типа обнаружена канцерогенная активность. Синтетические аналоги эстрогенов применялись в животноводстве для ускорения роста скота и птицы, но в настоящее время их использование для этих целей запрещено.



эстрадиол

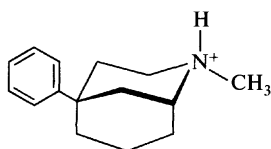
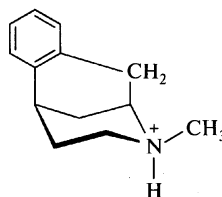
*транс*-диэтилстильбэстрол*цис*-диэтилстильбэстрол

▲ Как пример исследования влияния конформации на фармакологическую активность можно привести анальгетическое наркотическое средство **промедол**, в котором фенильный радикал может занимать как аксиальное, так и экваториальное положение:

конформеры промедола, $\Delta G^\circ = -29,3$ кДж/моль

N-Метильная группа промедола в любой конформации, вследствие параллельно протекающих у атома азота протонного обмена и пирамидальной инверсии, занимает более выгодное экваториальное положение (см. 21.2).

Для исследования влияния положения этой группы на фармакологическую активность синтезированы конформационно жесткие модельные соединения с фиксированным положением арильного радикала. Оказалось, что оба соединения имели практически одинаковую анальгетическую активность ED_{50} 18,4 мг/кг — для вещества с экваториальным фенильным радикалом и 18,7 мг/кг — для соединения с аксиальным радикалом:

 ED_{50} 18,4 мг/кг ED_{50} 18,7 мг/кг

Как видно из приведенных выше фактов, связь между биологической активностью и пространственным строением органических молекул сложна и многогранна. Изложенный материал — всего лишь скромная попытка показать проблематику вопроса, осветить наиболее важные его аспекты.

Глава 5

КИСЛОТНЫЕ И ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Кислотность и основность — важнейшие понятия, определяющие многие фундаментальные физико-химические свойства и биологическую активность органических соединений. В органической химии существует несколько концепций кислот и оснований. Общепринятой является протолитическая теория Брэнстеда—Лоури (1923). Почти одновременно Г. Льюис предложил более общую концепцию кислот и оснований, на основе которой в дальнейшем Р. Пирсон (1963) разработал принцип жестких и мягких кислот и оснований.

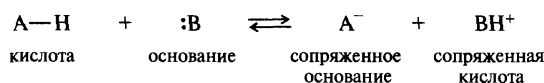
5.1. Кислотность и основность по Брэнстеду—Лоури

В соответствии с теорией Брэнстеда—Лоури кислотность и основность соединений связывают с переносом протона H^+ .

Кислоты — вещества, способные отдавать протон (доноры протона); основания — вещества, способные присоединять протон (акцепторы протона).

Кислота и основание образуют сопряженную кислотно-основную пару. Кислотные свойства проявляются в присутствии основания, основные — в присутствии кислоты.

В общем виде кислотно-основное взаимодействие описывается уравнением



В принципе большинство органических соединений можно рассматривать как потенциальные кислоты, поскольку в них содержатся атомы водорода, связанные с разными элементами (O, S, N, C). Элемент и связанный с ним атом водорода называют кислотным центром. Органические кислоты соответственно классифицируют по кислотному центру как OH^- , SH^- , NH^- и CN^- -кислоты (табл. 5.1). Кислотами могут быть не только нейтральные молекулы, но и положительно заряженные ионы, а также дипольные ионы.

Органические основания для образования ковалентной связи с протоном кислоты должны либо иметь неподеленную пару электронов у гетероатома (нейтральные молекулы), либо быть анионами (табл. 5.2). В целом основания, имеющие в молекулах гетероатом, называются *n*-основаниями.

Существует еще одна группа оснований — π -основания, в которых центром основности являются электроны локализованной π -связи или π -элек-

Таблица 5.1. Значения pK_a некоторых кислот Брёнстеда по отношению к воде

Название	Формула	pK_a
Органические кислоты		
ОН-кислоты		
Муравьиная	HCOOH	3,75
Уксусная	CH ₃ COOH	4,76
Пропионовая	CH ₃ CH ₂ COOH	4,87
Хлороуксусная	ClCH ₂ COOH	2,86
Трихлороуксусная	Cl ₃ CCOOH	0,66
Трифтороуксусная	F ₃ CCOOH	0,23
Щавелевая	HOOC—COOH	1,23*
Бензойная	C ₆ H ₅ COOH	4,19
Фенол	C ₆ H ₅ OH	10,0
Метиловый спирт	CH ₃ OH	15,5
Этиловый спирт	CH ₃ CH ₂ OH	16,0
<i>трет</i> -Бутиловый спирт	(CH ₃) ₃ COH	18,0
SH-кислоты		
Этантиол	C ₂ H ₅ SH	10,5
Тиофенол	C ₆ H ₅ SH	6,5
NH-кислоты		
Аммиак	NH ₃	33
Ацетамид	CH ₃ CONH ₂	15,1
СН-кислоты		
Метан	CH ₄	48
Бензол	C ₆ H ₆	43
Ацетилен	C ₂ H ₂	25
Ацетон	CH ₃ COCH ₃	20
Хлороформ	CHCl ₃	15,7
Нитрометан	CH ₃ NO ₂	10,6
Неорганические кислоты		
Иодоводородная	HI	-11
Бромоводородная	HBr	-9
Хлороводородная	HCl	-7
Хлорная	HClO ₄	-10
Серная	H ₂ SO ₄	-9*
Фосфорная	H ₃ PO ₄	2,1*
Угольная	H ₂ CO ₃	6,4*
Вода	H ₂ O	15,7

* Приведена первая константа диссоциации.

тронного облака сопряженной системы. π -Основания образуют с протоном не ковалентные связи, а короткоживущие π -комплексы.

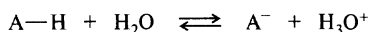
Кислотность и основность веществ по Брёнстеду—Лоури характеризуется количественно. Применяя закон действующих масс, можно выразить кислотные свойства кислоты А—Н через константу равновесия K_p представленной выше реакции обратимого кислотно-основного взаимодействия:

$$K_p = \frac{[A^-][BH^+]}{[AH][B]}.$$

Таблица 5.2. Кислоты и основания по Брёнстеду—Лоури

Кислоты — доноры H ⁺		Основания — акцепторы H ⁺	
Класс соединений	Формула	Класс соединений	Формула
Нейтральные молекулы		Нейтральные молекулы	
Спирты	ROH	Спирты	$\text{R}\ddot{\text{O}}-\text{H}$
Фенолы	ArOH	Простые эфиры	$\text{R}\ddot{\text{O}}\text{R}$
Карбоновые кислоты	RCOOH	Альдегиды	$\text{RCH}=\ddot{\text{O}}:$
Сульфоновые кислоты	RSO ₂ OH	Кетоны	$\text{RC}(\ddot{\text{O}})\text{R}$
Тиолы	RSH	Тиолы	$\text{R}\ddot{\text{S}}\text{H}$
Амины	RNH ₂	Амины	$\text{R}\ddot{\text{N}}\text{H}_2, \text{R}_2\ddot{\text{N}}\text{H}, \text{R}_3\ddot{\text{N}}$
Амиды	RCONH ₂	Алкены	$>\text{C}=\text{C}<$
Углеводороды	RCH ₃	Арены	
Положительно заряженные ионы		Отрицательно заряженные ионы	
Алкилоксоний	$\text{R}-\text{OH}_2^+$	Гидроксид-ион	HO^-
Алкиламмоний	$\text{R}-\text{NH}_3^+$	Алкоксид-ион	RO^-
σ-Комплекс		Алکیلсульфид-ион	RS^-
Диполярный ион	$\text{R}-\underset{\text{NH}_3^+}{\text{CH}}-\text{COO}^-$	Амид-ион	H_2N^-
		Ацилат-ион	RCOO^-
		Гидрид-ион	H^-

Очевидно, что константа равновесия реакции ионизации кислоты имеет постоянное значение только для данной системы и по отношению к каждому основанию существует своя шкала констант кислотности. Наиболее важным случаем является ионизация кислот в водном растворе (вода играет роль основания):

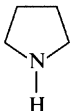


Поскольку вода присутствует в большом избытке, то ее концентрация остается практически постоянной, равной 55,5 моль/л. Это значение включают в константу равновесия и получают характеристику, называемую константой кислотности K_a (от англ. *acid* — кислота):

$$K_p = \frac{[\text{A}^-][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{AH}][\text{H}_2\text{O}]}; \quad K_a = K_p[\text{H}_2\text{O}] = \frac{[\text{A}^-][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{AH}]}$$

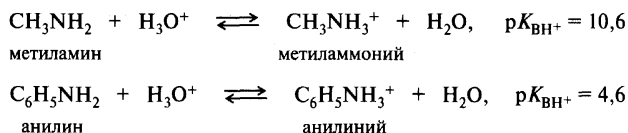
Чем больше K_a , тем сильнее кислота. Однако даже такая сравнительно сильная по меркам органических соединений кислота, как уксусная, имеет $K_a = 1,75 \cdot 10^{-5}$ (при 25 °C). Для большинства органических соединений K_a имеют еще меньшие значения. Поэтому для оценки силы органических кислот значительно удобнее пользоваться значениями pK_a , представляющими собой отрицательный логарифм констант кислотности: $pK_a = -\lg K_a$. При этом

Таблица 5.3. Значения pK_{BH^+} некоторых оснований Брёнстеда по отношению к воде

Название	Формула	Сопряженная кислота	pK_{BH^+}
N-основания			
Аммиак	NH_3	NH_4^+	9,25
Метиламин	CH_3NH_2	$CH_3NH_3^+$	10,6
Этиламин	$C_2H_5NH_2$	$C_2H_5NH_3^+$	10,7
Диметиламин	$(CH_3)_2NH$	$(CH_3)_2NH_2^+$	10,7
Диэтиламин	$(C_2H_5)_2NH$	$(C_2H_5)_2NH_2^+$	10,9
Пирролидин			11,3
Триметиламин	$(CH_3)_3N$	$(CH_3)_3NH^+$	9,8
Гуанидин	$NH_2-C(=NH)-NH_2$	$[NH_2-C(=NH_2)-NH_2]^+$	13,5
Анилин	$C_6H_5NH_2$	$C_6H_5NH_3^+$	4,6
O-основания			
Вода	H_2O	H_3O^+	-1,7
Метанол	CH_3OH	$CH_3OH_2^+$	-2
Фенол	C_6H_5OH	$C_6H_5OH_2^+$	-6
Диэтиловый эфир	$C_2H_5OC_2H_5$	$(C_2H_5)_2OH^+$	-5
Уксусная кислота	$CH_3-C(=O)OH$	$CH_3-C(=OH^+)OH$	-6
Этилацетат	$CH_3-C(=O)OC_2H_5$	$CH_3-C(=OH^+)OC_2H_5$	-6,5
Ацетон	$CH_3-C(=O)-CH_3$	$CH_3-C(=OH^+)-CH_3$	-7
Ацетамид	$CH_3-C(=O)NH_2$	$CH_3-C(=OH^+)NH_2$	-0,5
Мочевина	$NH_2-C(=O)-NH_2$	$NH_2-C(=OH^+)-NH_2$	0,1
S-основания			
Этантиол	C_2H_5SH	$C_2H_5SH_2^+$	-7

чем меньше pK_a , тем сильнее кислота. Например, для уксусной кислоты $pK_a = 4,76$, а для этанола $pK_a = 16$, и это означает, что кислота проявляет более сильные кислотные свойства, чем спирт (примерно на одиннадцать порядков). Данные по кислотности некоторых представителей различных классов органических соединений приведены в табл. 5.1. Кислоты, у которых $pK_a > 7$, не изменяют цвет нейтральной индикаторной бумаги; кислоты с $pK_a > 10$ не имеют кислого вкуса.

Основность соединений в водном растворе можно охарактеризовать величиной pK_b (от англ. *base* — основание), которая связана с pK_a через ионное произведение воды: $pK_b = 14 - pK_a$. Например, для сопряженного уксусной кислоте основания — ацетат-иона — $pK_b = 14 - 4,75 = 9,25$. Однако в настоящее время для характеристики основности чаще используют величину pK_a сопряженной основанию В кислоты BH^+ , обозначаемую как pK_{BH^+} . Такой подход позволяет применять одну и ту же шкалу для характеристики ионизации как кислот, так и оснований. В этом случае чем больше pK_{BH^+} , тем сильнее основание. Например, метиламин на шесть порядков более сильное основание, чем анилин:



Количественные данные по основности некоторых соединений представлены в табл. 5.3.

5.1.1. Кислоты Брёнстеда

Способность органических соединений к ионизации изменяется в широких пределах. В водном растворе экспериментально возможно определить pK_a лишь до значений ~ 15 (pK_a воды 15,7). Для более слабых кислот определение pK_a проводят в других растворителях. Например, в жидком аммиаке можно определять pK_a до значения 33. Соотнести кислотность в воде и аммиаке можно, определив pK_a для какого-либо соединения параллельно в этих двух средах, что позволяет осуществлять переход от одной шкалы к другой.

Подход к оценке кислотности очень слабых СН-кислот был разработан К. П. Бутиным, И. П. Белецкой, О. А. Реутовым (МГУ им. М. В. Ломоносова). Они предложили полярографическую шкалу кислотности. Эта шкала охватывает кислоты, у которых кислотность изменяется в пределах 50 порядков. И все же полученные значения pK_a для слабых СН-кислот являются весьма приближительными.

Ввиду необъятно большого числа органических соединений невозможно для каждого из них иметь количественную оценку кислотных свойств. Действительно, константы pK_a в различных растворителях установлены для относительно небольшого числа соединений и неизвестны для многих даже важных биологически активных веществ. Поэтому большое значение приобретает качественный подход к оценке кислотных свойств разных кислотных центров, который базируется на оценке стабильности сопряженного основания.

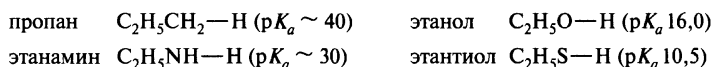
❗ Сила кислоты определяется стабильностью сопряженного основания (аниона), образующегося из этой кислоты. Чем стабильнее анион, тем сильнее кислота.

Другими словами, кислотность зависит от совокупности ряда факторов, обуславливающих стабильность аниона A^- :

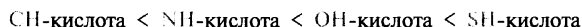
- электроотрицательности и поляризуемости элемента, отдающего протон;
- степени делокализации отрицательного заряда в анионе;
- способности аниона к сольватации, т. е. взаимодействию с молекулами растворителя.

Обычно на кислотность большинства веществ в растворе оказывают влияние одновременно несколько факторов, но в каждом конкретном случае один или несколько из них будут преобладающими. Ниже будет рассмотрена роль этих факторов в определении стабильности анионов (вначале без учета влияния среды). В отсутствие эффектов сольватации проявляется истинная (собственная) кислотность данного соединения. Собственная кислотность проявляется в газовой фазе, и в этом случае она определяется исключительно структурой соединения.

Природа атома в кислотном центре. Роль электроотрицательности и поляризуемости элемента в кислотном центре может быть наглядно продемонстрирована на примере кислот Брёнстеда с различными кислотными центрами, но с одинаковыми заместителями, в данном случае этильными радикалами:

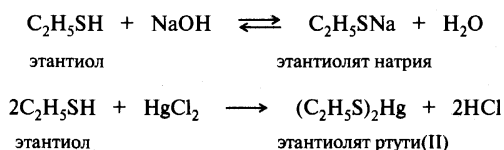


По возрастанию кислотности кислоты Брёнстеда располагаются в следующем порядке:



В таком же порядке возрастает стабильность соответствующих анионов. Чем более электроотрицательным является элемент в кислотном центре, тем он более способен нести отрицательный заряд и соответственно тем стабильнее будет образующийся анион. Поскольку электроотрицательность атома кислорода (3,5) больше, чем атома азота (3,0) и атома углерода (2,5), то в таком же порядке будет уменьшаться стабильность соответствующих анионов. Сравниваемые элементы находятся в одном периоде, и их поляризуемость практически одинакова. Для элементов третьего и последующего периодов периодической системы основное влияние на стабильность аниона оказывает фактор поляризуемости. В приведенной выше группе кислот Брёнстеда в случае этантиола атом серы больше по размеру и легче поляризуется, чем элементы второго периода (O, N, C) у других кислот. Отрицательный заряд на атоме серы делокализован в большей степени. Поэтому алкантиолят-ион стабильнее, чем соответствующий алкоксид-ион и т. д. В целом же SH-кислота будет сильнее OH-, NH- и CH-кислот. Для представленной выборки соединений кислотность в газовой фазе и в растворе будет одинаковой в связи с тем, что сольватация близких по размеру анионов будет нивелирована.

Тиолы, как более сильные кислоты, реагируют со щелочами, а также с оксидами, гидроксидами и солями тяжелых металлов. Со щелочными металлами тиолы образуют растворимые в воде соли, с тяжелыми металлами — нерастворимые:



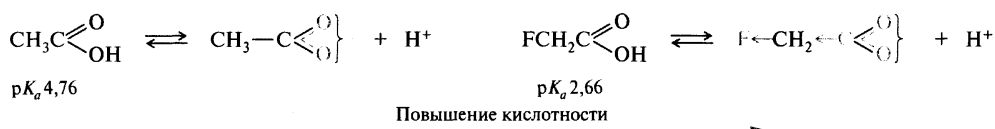
Способность тиолов связывать ионы тяжелых металлов обусловила использование их в качестве противоядия при отравлениях соединениями мышьяка, ртути, хрома, висмута и других металлов, относящихся к тиоловым

Делокализация отрицательного заряда по системе сопряженных связей, приводящая к стабилизации аниона, приводит к увеличению кислотности и других типов кислот. Например, кислотность тиофенола (pK_a 6,5) значительно выше, чем тиолов ($pK_a \sim 11$); кислотность амидов ($pK_a \sim 15$) выше, чем аминов.

Влияние электронных эффектов заместителей, связанных с кислотным центром. Независимо от механизма передачи электронного влияния заместителя (индуктивного или мезомерного) в общем случае выполняется нижеприведенное правило:

❗ Электроноакцепторные заместители способствуют делокализации отрицательного заряда, стабилизируют анион и тем самым увеличивают кислотность. Электронодонорные заместители, наоборот, понижают ее.

Влияние на кислотность электроноакцепторных атомов галогенов наглядно иллюстрируется значениями pK_a моно- и тригалогенозамещенных уксусных кислот (см. табл. 5.1). Наиболее сильный эффект оказывает самый электроотрицательный элемент фтор:

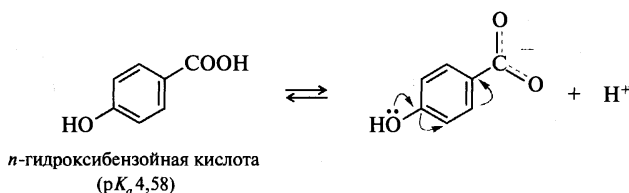


Влияние заместителей особенно ярко проявляется в ряду замещенных фенолов. Электроноакцепторная нитрогруппа, например, дополнительно стабилизирует образующийся анион, что приводит к увеличению кислотности *n*-нитрофенола (pK_a 7,1) по сравнению с незамещенным фенолом (pK_a 10). Наличие в бензольном кольце трех нитрогрупп приводит к тому, что 2,4,6-тринитрофенол (пикриновая кислота) становится уже очень сильной кислотой (pK_a 0,8), сравнимой с минеральными кислотами. Электронодонорные метильная и аминогруппы дестабилизируют феноксид-ионы и уменьшают кислотность *n*-метилфенола (pK_a 10,1) и *n*-аминофенола (pK_a 10,5):

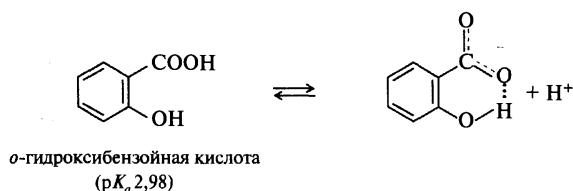


В ароматических кислотах влияние заместителей, находящихся в *мета*- и *пара*-положениях бензольного кольца, подчиняется общему правилу: электроноакцепторные — увеличивают кислотность, электронодонорные — уменьшают. Поведение *орто*-замещенных кислот часто бывает аномальным. Как правило, *орто*-замещенные бензойные кислоты сильнее соответствующих *пара*-изомеров, независимо от того, является ли заместитель донором или акцептором. Такое влияние заместителя называют *орто*-эффектом. Иногда *орто*-эффект имеет вполне очевидное объяснение. Например, *n*-гидроксiben-

зойная кислота (pK_a 4,58) слабее бензойной (pK_a 4,19), как и ожидалось исходя из влияния на кислотность электронодонорной OH-группы:



Однако салициловая (o-гидроксibenзойная) кислота гораздо сильнее (pK_a 2,98), поскольку в стабилизацию образующегося из этой кислоты салицилат-иона вносит вклад внутримолекулярная водородная связь, что и приводит к увеличению кислотности именно этого изомера:

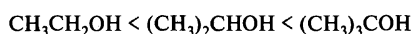


Эффект сольватации. Влияние сольватации на кислотность соединений может быть очень значительным. Почти во всех случаях кислотно-основных взаимодействий можно считать, что исходные нейтральные молекулы и образующиеся ионы сольватируются по-разному. Стабильность аниона существенно зависит от его сольватации в растворе. Взаимодействие между растворителем и ионом может быть различным по своей природе — электростатическим, координационным (в том числе и за счет образования водородных связей), гидрофобным. При сольватации иона происходит перераспределение заряда с участием окружающих его молекул растворителя. Как правило, сольватация ионов в полярных растворителях тем сильнее, чем более полярен растворитель. Поскольку всю совокупность взаимодействий между ионом и окружающей его средой учесть чрезвычайно трудно, то обычно пользуются эмпирическим правилом:

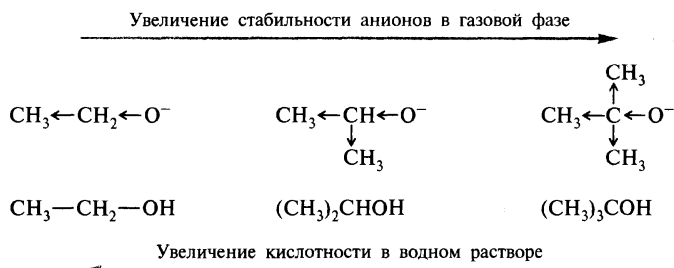
❗ чем меньше размер иона и чем больше локализован в нем заряд, тем он лучше сольватируется.

Трудным для интерпретации является вопрос о соотношении между кислотностью соединений в водной среде и газовой фазе. Развитие методов ионного циклотронного резонанса и масс-спектрометрии высокого давления обеспечило возможность достаточно точных определений термодинамических равновесий в газовой фазе. Так, было установлено, что по силе кислотности уксусная кислота и фенол в газовой фазе близки, тогда как в воде pK_a этих соединений за счет эффекта гидратации анионов различаются на пять порядков. Полагают, что делокализация отрицательного заряда по бензольному кольцу в фенолят-ионе снижает его способность к образованию водородных связей с водой.

Собственная кислотность алифатических спиртов в газовой фазе возрастает с увеличением длины и разветвленности алкильного радикала:



Алкильные группы могут участвовать в делокализации отрицательного заряда, потому что атом кислорода, несущий отрицательный заряд, является электронодонором по отношению к алкильным группам. В водном растворе приведенный выше порядок увеличения кислотных свойств данных спиртов меняется на противоположный. Такое обращение ряда кислотных свойств в воде по сравнению с газовой фазой объясняется лучшей гидратацией небольшого по размеру этоксид-иона и более слабой гидратацией объемного *трет*-бутоксид-иона. В газовой фазе спирты — более сильные кислоты, чем вода; в водном растворе — более слабые кислоты, чем вода:



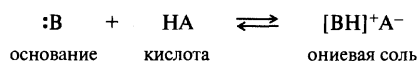
Таким образом, эффект сольватации может оказать даже более сильное воздействие на кислотность, чем электронные эффекты заместителей. При прогнозировании преобладающего влияния можно руководствоваться в основном двумя нижеприведенными предельными случаями:

- в молекулах с резко различающимися по размеру углеводородными радикалами энергетический вклад сольватации больше, чем электронных эффектов. В растворе по сравнению с газовой фазой происходит обращение ряда кислотности на противоположный;
- в молекулах, имеющих близкие по размерам углеводородные радикалы (фенолы, ароматические кислоты и т. д.), энергетический вклад эффекта сольватации меньше, чем электронных эффектов. Порядок изменения кислотности в газовой фазе и водной среде совпадает.

5.1.2. Основания Брёнстеда

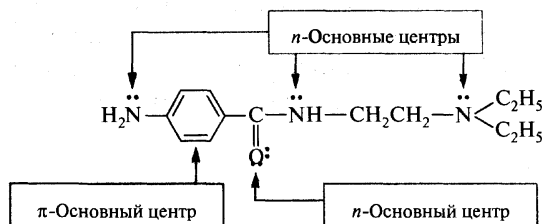
Среди оснований Брёнстеда анионы по сравнению с нейтральными молекулами, как правило, обладают более сильно выраженными основными свойствами. Например, амид-ион NH_2^- , гидроксид-ион HO^- и алкоксид-ион RO^- по основности превосходят аммиак NH_3 , воду H_2O и спирт ROH соответственно. Перечисленные ионы являются очень сильными основаниями.

В результате присоединения протона к нейтральному основанию образуются солеобразные *ониевые* соединения:



В зависимости от природы гетероатома получают соли: *аммониевые* (центр основности — атом азота), *оксониевые* (центр основности — атом кис-

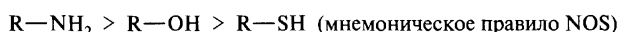
лорода) и *сульфониевые* (центр основности — атом серы). Некоторые из таких центров основности показаны на примере молекулы новокаиамида:



Сила основания определяется как доступностью пары электронов гетероатома, так и стабильностью образующегося катиона (сопряженной кислоты). Чем стабильнее катион, тем сильнее основание.

Для качественной оценки основности органических оснований привлекаются те же факторы, что и для оценки кислотности с той разницей, что влияние этих факторов на стабильность катиона противоположно (за исключением сольватации) тому влиянию, которое эти факторы оказывают на стабильность аниона.

Основность соединений с разными гетероатомами в центре основности, но с одинаковыми заместителями при нем, зависит от электроотрицательности и поляризуемости элемента в основном центре. Из двух элементов второго периода — азота и кислорода — электроотрицательность больше у кислорода, поэтому он прочнее удерживает неподеленную пару электронов и менее склонен присоединять протон по сравнению с азотом. Действительно, амины являются более сильными основаниями, чем спирты. У элементов третьего периода — серы и фосфора — электронная плотность неподеленной пары электронов рассредоточена в большем объеме (фактор поляризуемости). Эти атомы слабее связывают протон, поэтому тиолы, как правило, более слабые основания, чем спирты и тем более чем амины. В целом сила *л*-оснований с одинаковыми заместителями при гетероатоме уменьшается в следующем порядке:

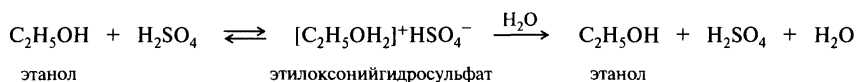


Наибольшая основность среди органических соединений характерна для алифатических аминов, значения pK_{BH^+} которых находятся в диапазоне 9—11 единиц (см. табл. 5.3). При взаимодействии с кислотами амины превращаются в аммониевые соли. Под действием более сильного основания аммониевые соли депротонируются с освобождением исходного амина:



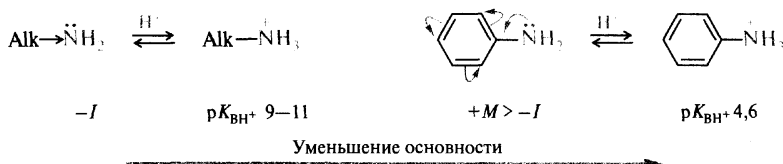
Перевод водонерастворимых органических оснований в растворимые соли часто служит способом выделения таких оснований из смесей и их очистки.

У спиртов, простых и сложных эфиров, альдегидов, кетонов, карбоновых кислот значения pK_{BH^+} лежат в диапазоне от -2 до -7 (см. табл. 5.3). Это очень слабые основания, и они могут протонироваться только сильными кислотами. Образующиеся оксониевые соли легко гидролизуются избытком воды до исходных соединений:

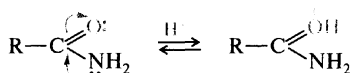


Серосодержащие *n*-основания еще слабее кислородсодержащих.

Основность соединений с одинаковыми гетероатомами в центре основности определяется доступностью электронной пары гетероатома для связи с протоном, электронным влиянием заместителей и эффектом сольватации. В ароматических аминах аминогруппа находится в *p,π*-сопряжении с π -электронами бензольного кольца, что приводит к делокализации неподеленной пары электронов по общей сопряженной системе. В этом случае атом азота становится менее склонным к образованию ковалентной связи с протоном, и поэтому ароматические амины более слабые основания, чем алифатические. Кроме того, катионы ароматических аминов вследствие большого размера ароматического радикала плохо сольватируются в протонсодержащих растворителях.



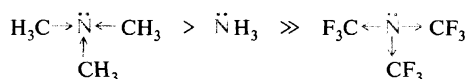
В амидах карбоновых кислот участие неподеленной пары электронов атома азота в *p,π*-сопряжении с акцепторной карбонильной группой приводит к тому, что более сильным основным центром становится атом кислорода:



Влияние заместителей на собственную основность, т. е. основность в газовой фазе, подчиняется следующим общим закономерностям:

❗ электронодонорные заместители повышают основность, электроноакцепторные — понижают.

Алифатические амины, содержащие электронодонорные алкильные группы у атома азота, более сильные основания, чем аммиак, и наоборот, из-за наличия сильных электроноакцепторных трифторометильных групп перфторотриметиламин практически не проявляет основных свойств:



Сольватация может оказывать сильное воздействие на собственную основность алифатических аминов (см. 21.3.1). Однако в ароматических аминах, размеры катионов которых не различаются слишком сильно, электронные эффекты заместителей вносят главный вклад в стабилизацию катиона и, следовательно, определяют силу оснований:



Многие соли органических оснований, особенно гидрохлориды, растворимы в воде. Поэтому лекарственные органические вещества часто используются в виде солей. Например, новокаинамид в состав лекарственной формы входит в виде гидрохлорида. Можно полагать, что наиболее сильным основным центром и местом протонирования является атом азота в боковой цепи, поскольку пары электронов двух других атомов азота находятся в сопряжении и делокализованы.

Некоторые органические соединения обладают одновременно и кислотными, и основными свойствами, т. е. являются амфотерными. В зависимости от соотношения силы кислотного и основного центров это может приводить либо к образованию внутренней соли (полный перенос протона), либо к образованию водородных связей внутри молекулы или между молекулами. Например, амфотерными соединениями являются спирты, амиды, аминокислоты, аминосульфоновые кислоты:



5.1.3. Слабые кислоты и основания в биологических системах

Большинство биологически активных органических соединений, в частности лекарственных веществ, являются слабыми кислотами или основаниями. Степень ионизации таких соединений в той или иной среде имеет важное значение для проявления биологического действия. Известно много лекарственных веществ, терапевтическая активность которых определяется долей присутствующих неионизированных молекул, хотя существуют и другие примеры, когда, наоборот, ионизированная часть вещества обуславливает биологический эффект за счет взаимодействия с катионными или анионными центрами рецепторов. Различия в степени ионизации обеспечивают избирательность действия, и это связано с такими факторами, как, например, проникновение

через мембраны в плазму крови или клетку, адсорбцией на поверхностях ферментов, возможной ионизацией центров рецептора в зависимости от pH и т. д.

Степень ионизации органических кислот и оснований в растворе определяется значениями двух параметров: pH раствора и pK_a кислоты (или pK_{BH^+} основания). Если значения pK_a (или pK_{BH^+}) вещества и pH раствора известны, то степень ионизации может быть рассчитана следующим образом:

$$\text{Степень ионизации кислот (\% анионной формы)} = \frac{100}{1 + 10^{(pK_a - pH)}};$$

$$\text{Степень ионизации оснований (\% катионной формы)} = \frac{100}{1 + 10^{(pH - pK_{BH^+})}}.$$

Например, ацетилсалициловая кислота (pK_a 3,5) при значении pH раствора, равном 3,5, будет находиться в растворе на 50% в ионизированном состоянии $[100/(1 + 10^0)]$. При повышении pH до 7,4 (значение pH плазмы крови) практически вся ацетилсалициловая кислота будет ионизирована — 99,99% анионной формы. Наоборот, при pH 1,0 (значение pH желудочного сока) практически вся ацетилсалициловая кислота будет находиться в неионизированном состоянии (99,68%). Для органических оснований при таких же значениях pH будет наблюдаться иная ситуация. Например, анилин (pK_{BH^+} 4,6) при pH 7,4 будет находиться в неионизированном состоянии (99,84%), а при pH 1,0 практически полностью в ионизированном состоянии — катионной форме (99,97%).

Степень ионизации имеет важное значение для процессов проникновения веществ через различные мембраны в организме, например при всасывании (абсорбции) лекарств из желудочно-кишечного тракта. Мембраны эпителия пищеварительного тракта можно рассматривать как липидный бислой, в который встроены белковые молекулы. Гидрофобные участки мембранных белков погружены во внутреннюю полость мембраны, а ионизированные участки обращены к водной фазе внутри и снаружи. Согласно классической теории, мембраны подобного типа препятствуют прохождению ионов, так как, во-первых, ионы вследствие гидратации имеют относительно большой размер и, во-вторых, если заряд иона и заряд белковой поверхности, к которой он приближается, аналогичны по знаку, то происходит отталкивание, а если противоположны, то происходит адсорбция иона на поверхности мембраны. Через природные мембраны проникают только те ионы, для которых существуют специфические транспортные системы или переносчики. Нейтральные липидорастворимые молекулы проникают через мембраны и тем быстрее, чем выше их липофильные свойства. Таким образом в желудочно-кишечном тракте происходит всасывание неионизированных молекул лекарственных веществ.

Препараты кислотной природы будут лучше всасываться из желудка (pH 1–3), а всасывание лекарств-оснований будет происходить только после того, когда они пройдут из желудка в кишечник (содержимое тонкого кишечника имеет pH 7–8). На рис. 5.1 схематично представлен процесс абсорбции ацетилсалициловой кислоты (рис. 5.1, а) и анилина (рис. 5.1, б) из желудочно-кишечного тракта в системный кровоток. В течение одного часа из желудка крыс всасывается почти 60% ацетилсалициловой кислоты и только 6% анилина от введенной дозы. В кишечнике крыс всасывается уже 56% от введенной

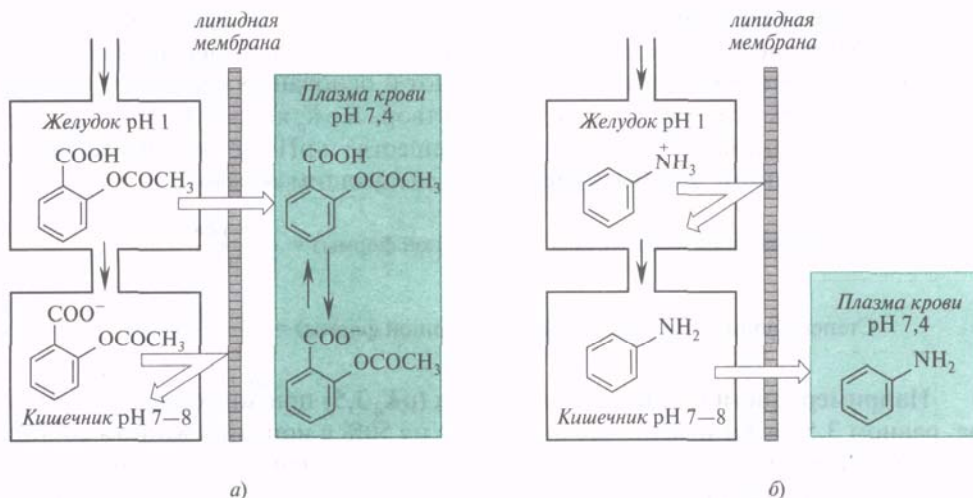
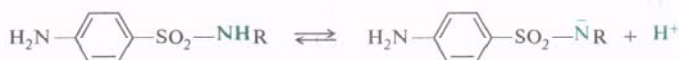


Рис. 5.1. Схематическое изображение процесса абсорбции из желудочно-кишечного тракта ацетилсалициловой кислоты (а) и анилина (б)

дозы анилина. Примечательно, что такое слабое основание, как кофеин ($pK_{\text{BH}^+} 0,8$), всасывается за то же время в гораздо большей степени (36%), так как даже в сильноокислой среде желудка кофеин в значительной степени находится в неионизированном состоянии.

Эффективность действия лекарственных веществ обуславливается способностью их проникновения к рецептору. Для веществ, способных к ионизации, биологическая активность может определяться долей неионизированных молекул или, наоборот, ионизированной частью вещества. Имеются многочисленные примеры и того, и другого вариантов. Так, и фенол и уксусная кислота прекращают рост различных плесневых грибов; их биологическое действие обусловлено неионизированными молекулами, и поэтому наибольшая эффективность уксусной кислоты проявляется при pH ниже 4, а для фенола при любых значениях pH ниже 9, так как в этих диапазонах значений pH и фенол и уксусная кислота находятся в неионизированном состоянии. Также только неионизированный теофиллин, в отличие от своего аниона, стимулирует деятельность сердца черепахи. На примере ряда сульфаниламидных препаратов, наоборот, установлено, что их антибактериальная активность обусловлена анионами. Оптимальное для проявления активности значение pK_a сульфаниламидов находится в интервале 6—8. Через мембрану в клетку проникают неионизированные молекулы, но при физиологических значениях pH вновь образуются ионы, пока по обе стороны мембраны не установится равная степень ионизации:



Антибактериальная активность сульфаниламидов пропорциональна степени ионизации, но зависит также и от липофильности молекул.

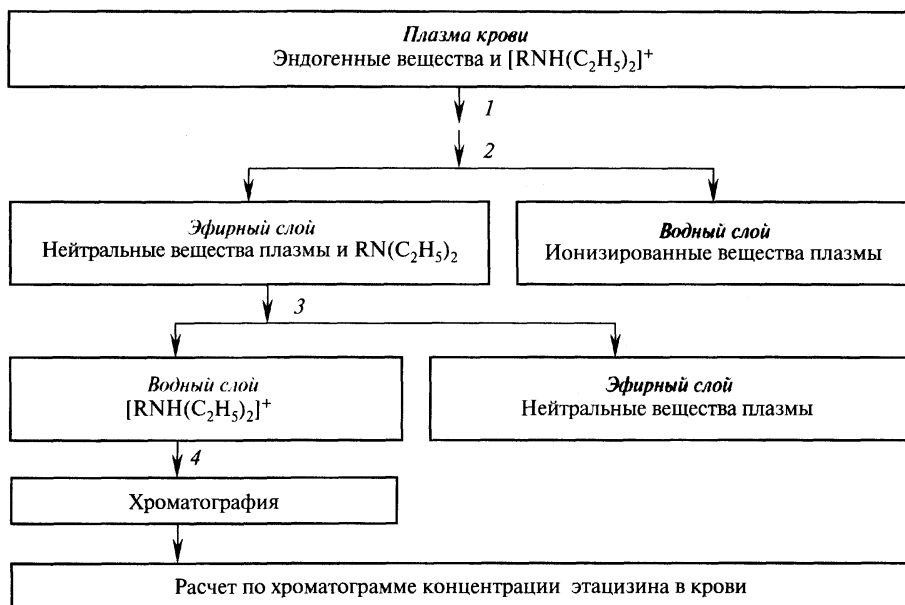
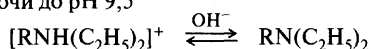
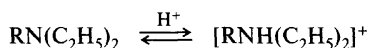


Рис. 5.2. Схема подготовки пробы крови к анализу этицизина (обозначен $[\text{RNH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]^+$) методом ВЭЖХ:

1 — добавление раствора щелочи до pH 9,5



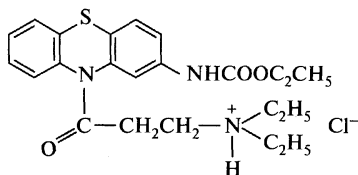
2 — экстракция диэтиловым эфиром; 3 — концентрирующая реэкстракция водным раствором кислоты с pH 2,0



4 — ввод пробы в хроматограф

И еще один пример, когда биологическая активность обусловлена ионизированной формой вещества: антибактериальное (бактериостатическое) действие аминоакридинов (см. 2.3.3) проявляется только в катионной форме этих соединений и возрастает при повышении степени их катионной ионизации.

Изменение степени ионизации в зависимости от pH среды широко используют для выделения лекарственных веществ из биологических жидкостей (кровь, моча) с целью их последующего анализа, например, при проведении фармакокинетических исследований. Подобный подход можно проиллюстрировать на примере одного из лекарственных средств, а именно антиаритмического препарата этицизина гидрохлорида, имеющего в своем составе замещенный фенотиазиновый гетероцикл (для упрощения обозначен R) и диэтиламиногруппу в боковой цепи:



этицизин гидрохлорид

На рис. 5.2 показана принципиальная схема пробоподготовки плазмы крови, содержащей этагизин, к количественному анализу содержания препарата в крови, основанная на использовании кислотно-основных взаимодействий растворе.

5.2. Кислоты и основания Льюиса

Согласно теории Льюиса, кислотно-основные свойства соединений определяются их способностью принимать или отдавать пару электронов с образованием новой связи.

Кислоты Льюиса — акцепторы пары электронов; основания Льюиса — доноры пары электронов.

Основания Брэнстеда и основания Льюиса являются донорами пары электронов — либо неподеленной, либо находящейся на *p*-орбитали, т. е. понятия тождественны в той и другой теории. Кислотность по Льюису имеет новый и более широкий смысл. Кислотой считается любая частица с вакантной орбиталью, которая способна дополнить свою электронную оболочку парой электронов. По Брэнстеду кислота — это донор протона, а по Льюису — сам протон H^+ является кислотой, так как имеет вакантную орбиталь. Кислотами Льюиса являются галогениды элементов второй и третьей групп периодической системы (BF_3 , $AlCl_3$, $FeCl_3$, $FeBr_3$, $ZnCl_2$ и др.). К кислотам Льюиса также относятся галогениды других элементов, имеющих вакантные орбитали — SnX_4 , SbX_5 , AsX_5 и даже оксид серы(VI) SO_3 . Галогениды бора, алюминия имеют по шесть электронов на внешней оболочке и способны принимать пару электронов с образованием ковалентной связи. Тетрахлорид олова, например, имеет восемь электронов на внешней оболочке, но как элемент, имеющий вакантные орбитали, способен принять еще пару электронов. К кислотам Льюиса относятся также катионы металлов (Na^+ , Mg^{2+} , Ag^+), карбокатионы R_3C^+ , нитроил-катион NO_2^+ и др. В гетеролитических реакциях кислоты Льюиса участвуют как электрофильные реагенты. Ниже приведены некоторые примеры взаимодействия между кислотами и основаниями Льюиса:



Многие распространенные органические реакции относятся к кислотно-основным взаимодействиям в рамках теории Льюиса. Однако в этой теории гораздо сложнее дать количественную оценку кислотности и основности, и такая оценка может быть лишь относительной. Для этого определяют энергии

Таблица 5.4 Жесткие и мягкие кислоты и основания

Основания	Кислоты
Жесткие	
H_2O , HO^- , F^- , Cl^- , ROH , RO^- , ROR , NH_3 , RNH_2 , NH_2^- , RNH^- , RCOO^-	H^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Mn^{2+} , Al^{3+} , Fe^{3+} , BF_3 , AlCl_3 , CO_2 , $\text{RC}=\text{O}$
Мягкие	
RSH , RSR , RS^- , HS^- , $\text{N}\equiv\text{C}^-$, H^- , I^- , R^- , $\text{R}_2\text{C}=\text{CR}_2$, бензол	Ag^+ , Cu^+ , Hg^{2+} , Br^+ , I^+ , Br_2 , I_2 , RHal , RCH_2^+
Промежуточные	
Br^- , $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$, пиридин	Cu^{2+} , Fe^{2+} , Zn^{2+} , R_3C^+ , C_6H_5^+

взаимодействия различных соединений в строго определенных условиях (растворитель, температура) с одним и тем же стандартом, являющимся соответственно кислотой или основанием Льюиса. Поэтому количественных измерений для кислот и оснований Льюиса сделано намного меньше, чем для кислот и оснований Брёнстеда.

Жесткие и мягкие кислоты и основания. Развитие теории Льюиса привело к созданию принципа жестких и мягких кислот и оснований (принцип ЖМКО, принцип Пирсона). Согласно принципу Пирсона, кислоты и основания подразделяются на жесткие и мягкие (табл. 5.4).

Жесткие кислоты — это кислоты Льюиса, в которых акцепторные атомы малы по размеру, обладают большим положительным зарядом, большой электроотрицательностью и низкой поляризуемостью. *Мягкие кислоты* Льюиса содержат акцепторные атомы большого размера с малым положительным зарядом, небольшой электроотрицательностью и высокой поляризуемостью.

Низшая свободная молекулярная орбиталь (НСМО), которая участвует в связывании с орбиталью донора пары электронов, у жестких кислот имеет низкую энергию. Самой жесткой кислотой является протон. НСМО мягких кислот имеет высокую энергию. Мягкие кислоты содержат легко поляризуемые вакантные орбитали. Положительный заряд у атома — акцептора пары электронов мал вследствие делокализации или вообще отсутствует (так, мягкой кислотой является молекула иода).

Жесткие основания — это донорные частицы, обладающие высокой электроотрицательностью, низкой поляризуемостью, трудно окисляющиеся. *Мягкие основания*, напротив, — это донорные частицы с низкой электроотрицательностью, высокой поляризуемостью, довольно легко окисляющиеся.

Термин «жесткое основание» подчеркивает, что соединение — донор пары электронов — прочно удерживает свои электроны. У жестких оснований высшая занятая молекулярная орбиталь (ВЗМО), которая участвует в связывании с орбиталью акцептора пары электронов, имеет низкую энергию (расположена близко к ядру атома). Атомами-донорами в жестких основаниях являются азот, кислород, фтор, хлор. Мягкие основания слабо удерживают свои валентные электроны, ВЗМО донора имеет высокую энергию. Донорами пары электронов выступают атомы углерода, серы, фосфора, иода.

Следует отметить, что понятия «жесткие» и «мягкие» кислоты и основания не равноценны понятиям «сильные» и «слабые» кислоты и основания. Это две независимые характеристики кислот и оснований.

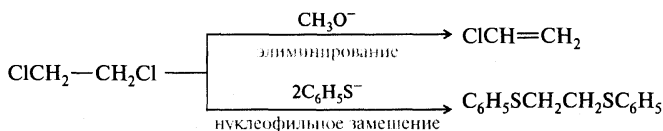
Принцип ЖМКО используется для качественного описания эффективности протекания кислотно-основного взаимодействия. Он является обобщением, выведенным из экспериментальных данных, и заключается в следующем:

! жесткие кислоты лучше координируются с жесткими основаниями, мягкие кислоты — с мягкими основаниями.

Концепция Пирсона основана на том, что взаимодействие между орбиталями с близкими энергиями более эффективно, чем между орбиталями, имеющими разную энергию.

Действие принципа ЖМКО можно проиллюстрировать следующим примером. При взаимодействии галогеноалканов с нуклеофилами (являющимися также и основаниями) могут происходить конкурентные реакции — нуклеофильного замещения или элиминирования. Реакция нуклеофильного замещения осуществляется посредством взаимодействия нуклеофила с атомом углерода, связанным с галогеном. В реакции элиминирования происходит также и отщепление протона от соседнего атома углерода под влиянием основания.

При взаимодействии 1,2-дихлорэтана с жестким основанием (метоксид-ионом) вследствие атаки реагента на жесткую кислоту — протон преимущественно происходит реакция элиминирования. Мягкое основание — тиофеноксид-ион — предпочтительно реагирует с более мягкой кислотой — атомом углерода, в результате чего образуется продукт реакции нуклеофильного замещения:



Часть II

УГЛЕВОДОРОДЫ

Глава 6

АЛКАНЫ

6.1. Общая характеристика

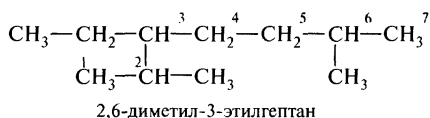
Алканами называются ациклические насыщенные углеводороды общей формулы C_nH_{2n+2} .

В соответствии с общей формулой алканы образуют гомологический ряд, в котором гомологи отличаются друг от друга на гомологическую разность CH_2 .

Соединения этого класса рассматриваются как родоначальные структуры для многих классов органических соединений.

Алканы широко распространены в природе. Они являются главными компонентами нефти, природного газа, горючих сланцев, озокерита, содержатся в растениях. Эти углеводороды используются в качестве топлива и сырья для химической промышленности.

Общие положения номенклатуры алканов были рассмотрены ранее (см. 1.3.1). К сказанному можно добавить, что при наличии в молекуле алкана нескольких цепей равной длины за основную выбирается такая цепь, в которой содержится наибольшее число алкильных заместителей. Для приведенного ниже алкана неверными будут названия 5-изопропил-2-метилгептан (в основной цепи лишь 2 заместителя) или 2,6-диметил-5-этилгептан (в основной цепи 3 заместителя, но последовательность 2,5,6- «больше», чем 2,3,6-):



Следует обратить внимание на то, что слоги префиксов, обозначаемые курсивом (*втор-*, *трет-*, а также такие, как *цис-*, *транс-*, *орто-*, *мета-*, *пара-*), не включаются в алфавитный порядок, тогда как слог *изо* пишется слитно с названием радикала (изопропил, изобутил).

Для алканов, начиная с бутана, существуют *структурные изомеры* (изомеры строения), различающиеся порядком связывания между атомами углерода. Структурная изомерия является одним из основных положений теории химического строения. Синтезированный А. М. Бутлеровым (1867) изобутан $CH_3CH(CH_3)_2$ отличался по физическим свойствам от его изомера нормального (неразветвленного) строения (табл. 6.1).

Таблица 6.1 Физические свойства некоторых алканов

Название	Формула	Т. пл., °С	Т. кип., °С	Относительная плотность d_4^{20}
Метан	CH_4	-182	-161	0,415*
Этан	CH_3CH_3	-183	-89	0,546*
Пропан	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$	-188	-42	0,500**
Бутан	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-138	-0,5	0,579**
Изобутан	$\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	-160	-12	0,557**
Пентан	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	-130	36	0,626
Изопентан	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	-160	28	0,620
Неопентан	$\text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_3)_3$	-17	9,5	0,591***
Гексан	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	-95	69	0,659
Гептан	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	-91	98	0,684
Октан	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	-57	126	0,703
Нонан	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	-51	151	0,718
Декан	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	-30	174	0,730
Пентадекан	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$	10	270	0,769
Гексадекан	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$	18	287	0,773
Эйкозан	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{CH}_3$	37	343	0,789****

* При температуре кипения.

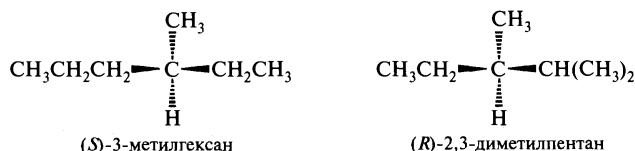
** Под давлением.

*** При 0 °С.

**** Переохлажденная жидкость.

Изомерия углеродного скелета обуславливает многообразие органических соединений, в частности алканов, и число изомеров быстро растет с увеличением числа атомов углерода в молекуле. Так, известны 5 изомерных гексанов, для октана C_8H_{18} число возможных изомеров составляет 18, для декана $\text{C}_{10}\text{H}_{22}$ — 75, а для эйкозана $\text{C}_{20}\text{H}_{42}$ — более 300 тыс.

В некоторых структурных изомерах алканов могут содержаться асимметрические атомы углерода, что приводит к появлению *стереоизомеров*. Среди 9 изомеров гептана C_7H_{16} в двух имеется асимметрический атом углерода, и каждый из этих хиральных гептанов может существовать в виде пары энантиомеров, т. е. конфигурационных изомеров.



Для разветвленного углеводорода C_8H_{18} (3,4-диметилгексана) возможно существование и *диастереомеров*, в чем можно убедиться самостоятельно.

Конформационная изомерия алканов была подробно рассмотрена ранее (см. 4.3.1 и 4.3.2).

6.2. Физические свойства

При обычных условиях первые четыре члена гомологического ряда алканов представляют собой газы без запаха; углеводороды, содержащие 5—15 атомов углерода, — жидкости с характерным бензиновым запахом; высшие алканы —

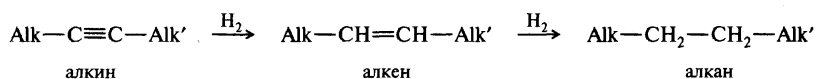
твердые вещества без запаха. Относительная плотность всех алканов меньше единицы. Они практически нерастворимы в воде, но хорошо растворимы в углеводородах, их галогенопроизводных, в простых и сложных эфирах. Наличие алкильных заместителей препятствует межмолекулярным ван-дер-ваальсовым взаимодействиям углеводородных цепей, поэтому у разветвленных алканов более низкие относительные плотности и температуры кипения, чем у их линейных изомеров (см. табл. 6.1).

6.3. Способы получения

Промышленными источниками алканов служат природный газ, нефть и ее фракции, перерабатываемые различными методами, важнейшими из которых являются крекинг, пиролиз и риформинг (см. 6.4.4).

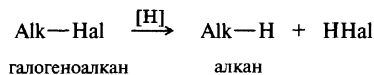
Известны и синтетические методы получения алканов. Эти методы используются исключительно в лабораторных целях и главным образом для синтеза «экзотических» углеводородов, поскольку большинство алканов доступны из природных источников. Некоторые из приведенных ниже методов представляют в настоящее время лишь исторический интерес (например, синтеза Вюрца и Кольбе).

Гидрирование алкенов и алкинов. Ненасыщенные углеводороды гидрируются водородом над катализаторами (платина, палладий, никель) с почти количественным выходом, при этом тройные связи гидрируются легче, чем изолированные двойные связи.

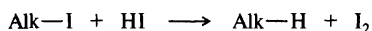


Для восстановления кратных связей можно использовать и другие реагенты, например, натрий в этаноле или цинк в кислой среде.

Восстановление галогеноалканов. В качестве восстановителей применяют такие распространенные реагенты, как алюмогидрид лития LiAlH_4 , боргидрид натрия NaBH_4 , натрий или литий в *трет*-бутиловом спирте, а также каталитическое восстановление водородом. Если в исходном галогенопроизводном содержатся иные функциональные группы, то это может влиять на выбор восстановителя:

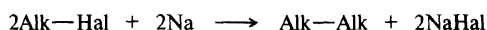


Алкилиодиды могут быть также восстановлены путем нагревания с иодоводородной кислотой:



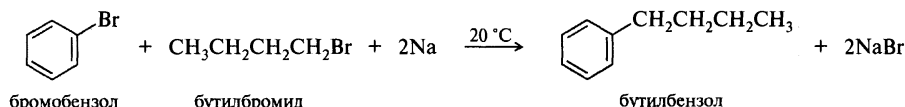
Восстановление карбонильных соединений. Такой способ используется для превращения группы $>\text{C}=\text{O}$ во фрагмент $-\text{CH}_2-$ (см. 18.4.5).

Сочетание галогеноуглеводородов. Этот метод, известный как реакция Вюрца (1855), заключается в обработке галогеноалканов (обычно бромидов или иодидов) избытком натрия, и его можно применять для получения высших симметричных алканов, т. е. состоящих из двух тождественных половин:



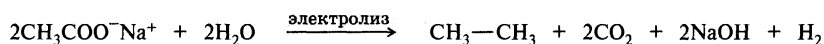
Реакция протекает через две основные стадии. На первой стадии образуется промежуточное натрийорганическое соединение AlkNa , которое во многих случаях может быть выделено. На следующей стадии происходит взаимодействие натрийорганического соединения со второй молекулой галогеноалкана. Из-за наличия побочных процессов (элиминирование, перегруппировки) эта реакция редко используется в синтетических целях. Более успешно реакция Вюрца применяется в синтезе малых циклов (см. 7.3.1).

Несколько большее препаративное значение получила модификация этой реакции, называемая реакцией Вюрца — Фиттига (1864), которая заключается в сочетании алифатического и ароматического галогенидов:



Выходы алкилароматических углеводородов достигают 40—65%.

Анодный синтез алканов. По этой реакции, называемой реакцией Колбе (1849), алканы образуются в результате электролиза концентрированных водных растворов натриевых или калиевых солей карбоновых кислот:



На аноде ацетат-ион CH_3COO^- превращается в свободный радикал $\text{CH}_3\text{COO}^\cdot$, который распадается на диоксид углерода и свободный метильный радикал $\text{CH}_3^\cdot$. Последний, за счет связывания с другим аналогичным радикалом, димеризуется в этан, а на катоде образуются водород и гидроксид щелочного металла. Выход алканов обычно невелик. В качестве побочных продуктов получают алкены, спирты и сложные эфиры.

6.4. Химические свойства

Алканы относятся к наиболее инертным в химическом отношении веществам. Русский химик М. И. Коновалов (1858—1906) назвал их за это «химическими мертвецами». С этим связано и старое название алканов — парафины (от лат. *parum affinis* — лишенные сродства).

Причиной химической устойчивости алканов является высокая прочность σ -связей $\text{C}-\text{C}$ и $\text{C}-\text{H}$, а также неполярность связей $\text{C}-\text{C}$ и очень низкая полярность связей $\text{C}-\text{H}$. Последнее связано с небольшой разницей в электроотрицательности sp^3 -гибридизованного атома углерода и атома водорода (по шкале Полинга 2,5 и 2,1 соответственно). Кроме того, связи $\text{C}-\text{C}$ и $\text{C}-\text{H}$ характеризуются очень низкой поляризуемостью.

В силу этого связи в алканах не проявляют склонности к гетеролитическому разрыву; эти соединения весьма устойчивы к действию ионных (электрофильных и нуклеофильных) реагентов. В обычных условиях на алканы не действуют концентрированные кислоты, расплавленные и концентрированные щелочи, они не окисляются сильными окислителями — перманганатом калия KMnO_4 , хромовой смесью (дихромат калия $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ с концентрированной серной кислотой). Алканы не взаимодействуют со щелочными металлами. Такая инертность алканов используется на практике: концентрированная серная кислота и щелочи применяются для очистки нефтепродуктов; щелочные ме-

таллы хранятся в слое керосина для предотвращения их контакта с кислородом и влагой воздуха.

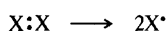
В то же время неполярные связи алканов способны расщепляться гомолитически при атаке активными свободными радикалами. К таким процессам относятся реакции замещения атомов водорода, расщепления углеродного скелета (крекинг), окисления — частичного или полного (горение).

Несмотря на то что связь С—С менее прочная, чем связь С—Н (см. табл. 2.1), последняя разрывается с большей легкостью, так как находится на поверхности молекулы и более доступна для атаки реагентом. Наиболее характерными для алканов являются реакции радикального замещения, протекающие в более или менее жестких условиях.

6.4.1. Реакции радикального замещения

Реакции замещения водорода в алканах носят цепной характер и протекают по радикальному механизму (S_R) через ряд основных стадий.

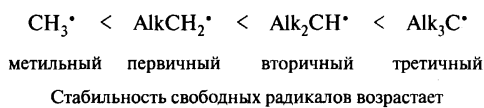
Зарождение цепи (стадия инициирования) происходит в результате фотохимического (чаще всего под действием УФ-облучения), термического, радиационного или химического процессов, при которых образуются свободные радикалы (показано на примере симметричного реагента):



На стадии *роста цепи* образовавшийся радикал отрывает атом водорода с образованием нового радикала — алкильного:

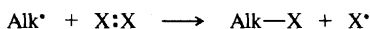


Радикальный центр большинства алкильных радикалов имеет плоскую (планарную) конфигурацию, а неспаренный электрон занимает p_z -орбиталь. Легкость образования алкильных радикалов и их относительная устойчивость увеличиваются в следующем порядке:



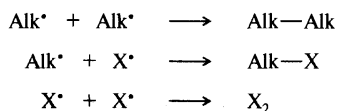
Чем стабильнее свободный радикал, тем легче и быстрее он образуется.

Полученные алкильные радикалы в свою очередь взаимодействуют с молекулами реагента X_2 , что приводит к возникновению продукта замещения $AlkX$ и нового свободного радикала $X^{\bullet}$, который повторяет описанный цикл реакций:



Таким образом, на каждой стадии генерируется радикал, что характерно для цепных реакций.

Стадия *обрыва цепи* заключается в рекомбинации двух одинаковых или разных радикалов или же за счет реакций на стенках сосуда:

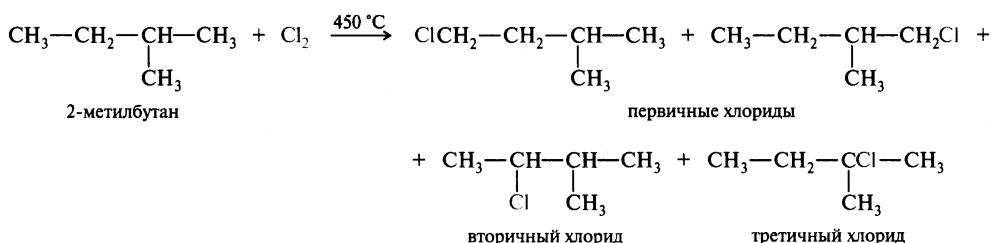


Вещества, способные легко реагировать со свободными радикалами, тормозят радикальные реакции. Их называют *ингибиторами*.

В изучение радикальных цепных реакций большой вклад внес академик Н. Н. Семенов (1896—1986), работы которого удостоены Нобелевской премии (совместно с английским ученым С. Н. Хиншелвудом, 1956).

Наиболее значимыми радикальными реакциями в ряду алканов являются реакции галогенирования, нитрования, сульфохлорирования и сульфокисления.

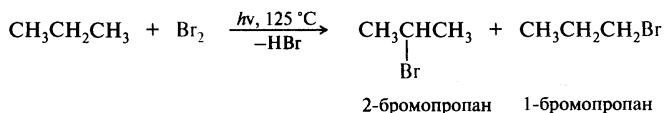
Галогенирование. Хлорирование алканов осуществляют в жидкой или газовой фазах. При высоких температурах ($> 400\text{ }^{\circ}\text{C}$) атом хлора реагирует неизбирательно и связывается с любым атомом водорода, с которым он сталкивается. Например, при хлорировании 2-метилбутана соотношение первичных, вторичных и третичных монохлоридов составляет 75 : 17 : 8, что находится в соответствии со статистическим фактором (9 : 2 : 1):



Хлорирование при более низких температурах протекает с большей избирательностью. Соотношение монохлорированных продуктов согласуется с относительной реакционной способностью связей С—Н у третичных, вторичных и первичных атомов углерода (которая, например, по кинетическим данным для 2-метилбутана составляет 5 : 4 : 1), и, следовательно, низкотемпературное фотохимическое хлорирование приводит к образованию 41% первичных, 36% вторичных и 23% третичных монохлоропроизводных.

В отличие от хлорирования, бромирование алканов протекает с высокой избирательностью, и в этих случаях говорят о *региоселективности* реакции. Атом брома в силу меньшей реакционной способности (ввиду большой стабильности) проявляет значительную селективность в отрыве атома водорода от третичного, затем от вторичного и, наконец, от первичного атома углерода. Это соотносится с энергией связей С—Н в простейших алканах, которая составляет 417 кДж/моль в этане, 396 кДж/моль для звена CH_2 в пропане и 376 кДж/моль для звена CH в изобутане.

Особенно отчетливо это видно на примере бромирования пропана, где вторичный и первичный продукты образуются в соотношении примерно 50 : 1. Таким образом, при бромировании алканов наблюдается явное преобладание одного из возможных продуктов реакции:



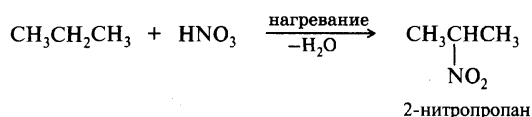
Радикальное иодирование алканов эндотермично и протекает с трудом вследствие низкой активности радикала $\text{I}^{\cdot}$. К тому же эта реакция обратима, так как образующийся иодоводород восстанавливает алкилиодид.

Прямое фторирование алканов — трудно контролируемая экзотермическая реакция. Она протекает с разрывом связей как С—Н, так и С—С и приводит к сложной смеси фтороалканов. По этой причине прямое фторирование алканов имеет ограниченное использование.

Нитрование. Алканы нитруются азотной кислотой как в паровой фазе при температуре 400—500 °С, так и в жидкой. Оба процесса протекают по радикальному механизму, где активной частицей служит нитроний-радикал $\text{NO}_2^\cdot$.

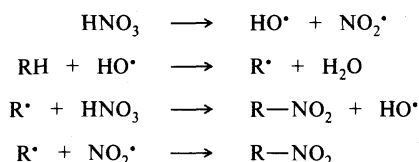
Нитрование в паровой фазе концентрированной азотной кислотой или оксидами азота лишено региоселективности и всегда сопровождается окислением и разрывом связей С—С. Этот метод непригоден для синтеза индивидуальных нитроалканов (кроме, разумеется, нитрометана).

В значительной степени указанных недостатков лишен метод жидкофазного нитрования, называемый р е а к ц и е й К о н о в а л о в а (1888). Процесс осуществляется при значительно более низкой температуре (110—140 °С) с использованием разбавленной (10—20%-й) азотной кислоты и характеризуется достаточно высокой региоселективностью:



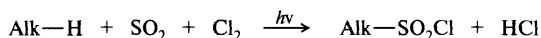
Побочные реакции (окисление и разрыв связей С—С) также значительно подавлены.

Полагают, что реакция Коновалова представляет собой гомолитический цепной процесс. Однако цепи здесь очень короткие, что приводит также и к рекомбинации радикалов (последняя из приводимых ниже стадий процесса):

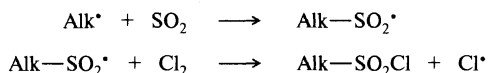


Сульфохлорирование и сульфоокисление. Прямое сульфирование алканов протекает с трудом и обычно сопровождается окислением. Значительно легче сульфируются алканы при совместном действии диоксида серы SO_2 и хлора (сульфохлорирование) или кислорода (сульфоокисление). Оба процесса относятся к реакциям радикального замещения и инициируются УФ-облучением или пероксидами.

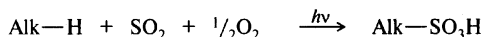
При сульфохлорировании образуются алкансульфонилхлориды, т. е. хлорангидриды алкансульфоновых кислот:



Механизм этой реакции сходен с механизмом радикального галогенирования с тем лишь отличием, что здесь имеются еще две стадии роста цепи:



Сульфосоокисление аналогично, в том числе и по механизму, реакции сульфохлорирования и приводит к образованию алкансульфоновых кислот:



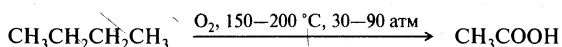
Оба процесса не являются региоселективными, и в результате образуются смеси соответствующих продуктов сульфирования. Сульфонилхлориды и сульфоновые кислоты с длинноцепными радикалами (C_{12} и выше) находят практическое применение как полупродукты синтеза поверхностно-активных веществ.

6.4.2. Окисление

Алканы являются одними из наиболее трудно окисляемых органических соединений. Даже сильные окислители при комнатной температуре не действуют на алканы. Окисление происходит только в достаточно жестких условиях. При большом избытке кислорода и повышенных температурах алканы окисляются до диоксида углерода и воды с выделением теплоты, что широко используется в энергетических целях.

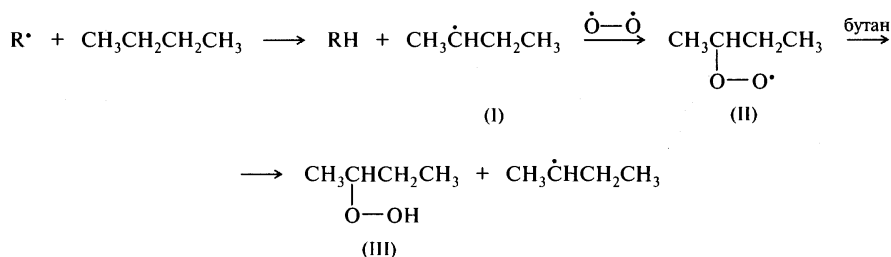
Практическое значение имеет гомолитическое окисление алканов, проводимое в газовой или жидкой фазах в контролируемых условиях при недостаточном количестве окислителя. Жидкофазное окисление предпочтительнее менее селективного газофазного окисления.

Окисление алканов в жидкой фазе протекает с расщеплением углерод-углеродных связей и образованием смеси карбоновых кислот. Важнейшим промышленным применением жидкофазного процесса является производство уксусной кислоты из бутана или низкокипящих нефтяных фракций:

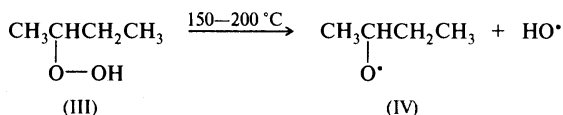


Реакция окисления протекает по цепному радикальному механизму.

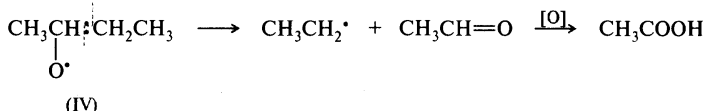
Инициирование процесса осуществляется с помощью добавляемых в реакционную смесь инициаторов, например, органических пероксидов, распадающихся при термическом или фотохимическом воздействии на свободные радикалы ($\text{R}^\bullet$). При взаимодействии свободных радикалов с молекулой бутана возникает преимущественно вторичный радикал (I), способный образовывать с бирадикальной молекулой кислорода пероксильный радикал (II). Последний отрывает атом водорода от другой молекулы бутана с образованием гидропероксида (III).



При повышенной температуре гидропероксид (III) легко подвергается гомолитическому распаду на алкоксильный (IV) и гидроксильный радикалы:



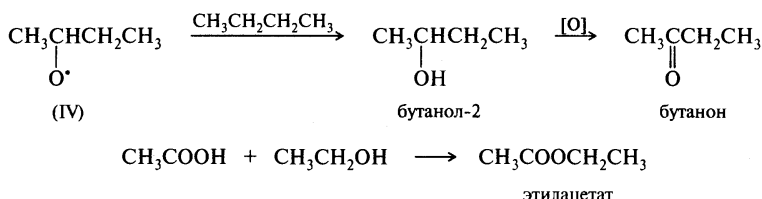
Неустойчивый радикал (IV) с разрывом связи C—C приводит к образованию этильного радикала и уксусного альдегида; последний далее окисляется в уксусную кислоту:



Рекомбинация этильного и гидроксильного радикалов приводит к образованию этанола, который в конечном счете также окисляется в уксусную кислоту:



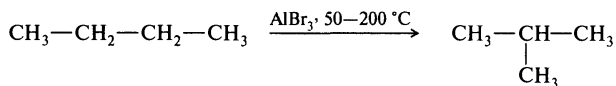
В качестве побочных продуктов получают бутанон и этилацетат:



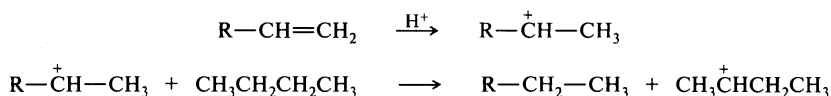
По рассмотренному выше пути в промышленности из нефтяного сырья (различные фракции углеводородов C_{10} — C_{20}) получают синтетические высшие жирные кислоты, которые находят разнообразное практическое применение.

6.4.3. Изомеризация

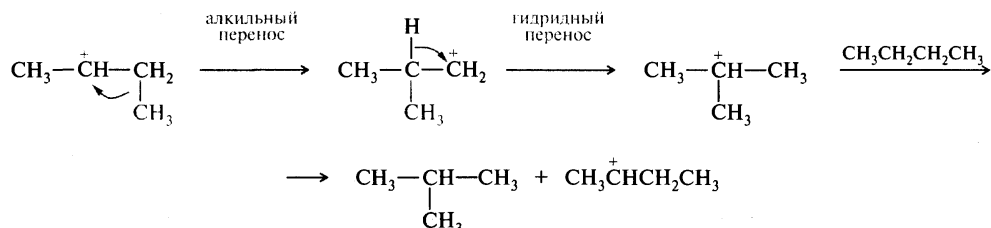
Изомеризация алканов — это реакция, связанная с перестройкой углеродного скелета молекулы. Превращение алкана в его изомеры происходит при нагревании с кислотами Льюиса (AlCl_3 , AlBr_3) в присутствии каталитических количеств алкена $\text{R}-\text{CH}=\text{CH}_2$ и воды, необходимых для инициирования изомеризации:



Процесс изомеризации имеет характер ионной цепной реакции и начинается с образования из алкена карбокатиона, под действием которого из бутана образуется вторичный карбокатион:



Полученный карбокатион в результате алкильного и гидридного переносов (подробнее об этом см. 13.4.1) превращается в более устойчивый третичный карбокатион, стабилизирующийся путем отщепления протона от молекулы бутана с образованием изобутана и генерированием *втор-*бутил-катиона:



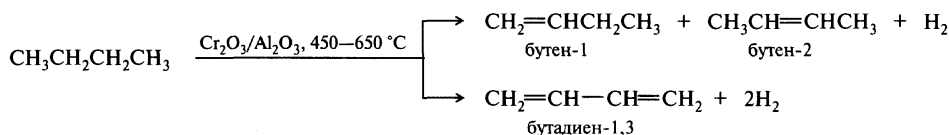
Изомеризацию *n*-алканов нельзя считать препаративным методом получения алканов изостроения, так как из более крупных молекул образуются смеси изомеров сложного состава. В промышленности же эта реакция находит широкое применение, являясь одним из процессов, происходящих при *каталитическом риформинге* — переработке бензиновых фракций нефти. При этом происходит обогащение углеводородов нефти алканами разветвленного строения, что приводит к повышению октанового числа бензинов. Большой вклад в разработку этого метода и других процессов переработки нефти внес в начале XX в. русский химик В. Н. Ипатьев.

6.4.4. Дегидрирование

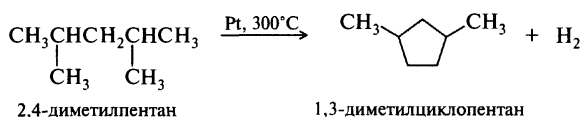
Отщепление водорода от алканов (дегидрирование) является обратимым высокотемпературным каталитическим процессом и используется главным образом в промышленности. Ввиду сложности протекания гетерогенных каталитических реакций будут рассмотрены только некоторые общие закономерности.

В качестве катализаторов дегидрирования применяют оксиды металлов (Cr_2O_3 , Fe_2O_3 , ZnO и др.), а также металлы (Pt, Pd, Ni, Fe); при катализе оксидами температура процесса 450–650 °C, при катализе металлами — около 300 °C.

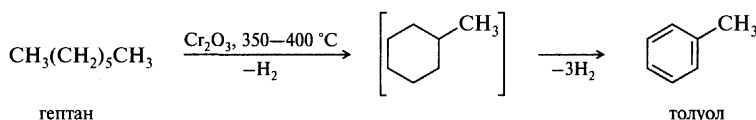
Низшие алканы (C_2 – C_4) при дегидрировании превращаются в алкены, а из бутана, в зависимости от применяемого катализатора и условий реакции, может получаться и бутadiен-1,3:



Алканы, содержащие пять атомов углерода в цепи (но не более), подвергаются дегидроциклизации с образованием цикlopentanового углеводорода:



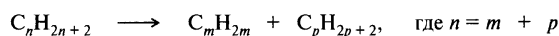
Если в цепи алкана содержится шесть и более атомов углерода, то образующийся в подобных условиях циклогексан (или его гомологи) подвергается дальнейшему дегидрированию с образованием энергетически выгодного ароматического кольца:



В процессах промышленной переработки нефтяного сырья реакции дегидроциклизации приводят к ароматизации насыщенных углеводородов и составляют основу каталитического риформинга.

Дегидрирование алканов — реакция, обратная гидрированию ненасыщенных углеводородов. Положение равновесия определяется температурой и давлением. Обычно дегидрирование проводят при более высоких температурах, а гидрирование — при сравнительно низких (до 200°C). Согласно принципу Ле Шателье, дегидрированию благоприятствует пониженное давление; на практике используют давление 1–10 атм*, а иногда — ниже атмосферного. Кроме того, для каждого соединения существует довольно узкий диапазон температур, в котором протекает прямой или обратный процесс.

Крекинг. Дегидрирование алканов происходит и при крекинге, т. е. термическом расщеплении углеводородов нефти, в основном ее тяжелых фракций. Крекинг осуществляют при температуре $450-600^\circ\text{C}$ либо в присутствии катализаторов (главным образом алюмосиликатов), либо некаталитическим путем. Крекинг сопровождается разрывом связей C—H и C—C, что приводит к смеси насыщенных и ненасыщенных углеводородов с меньшей длиной цепи, и может быть выражен упрощенной схемой:



Наряду с этим протекают многие другие реакции: изомеризация, циклизация, ароматизация, алкилирование, полимеризация. Состав продуктов крекинга зависит от исходного сырья, типа катализатора и технологического режима.

Крекинг является важнейшим методом химической переработки нефти, который дает ценное химическое сырье и различные виды топлива.

6.5. Отдельные представители

Метан CH_4 (болотный, рудничный газ) — газ без запаха, растворим в этаноле, эфире, углеводородах и мало растворим в воде (45 мл в 1 л воды при 20°C), является главным компонентом нефтяного и природного газа. В промышленности выделяют из природного газа или крекинг-газа, в лаборатории получают прокаливанием ацетата натрия CH_3COONa со щелочью или гидролизом карбида алюминия Al_4C_3 .

Применяется метан как высококалорийное топливо в составе природного газа и как сырье для промышленных синтезов многих продуктов: водорода, ацетилена, хлороформа и других хлорометанов, фреонов, нитрометана, си-

* 1 атм = 101,3 кПа.

нильной кислоты, синтез-газа и др. С воздухом образует взрывоопасные смеси, что является причиной взрывов в угольных шахтах. Метан составляет основу атмосферы некоторых планет, например Сатурна, Юпитера.

Пропан C_3H_8 , бутан C_4H_{10} — легкосжижаемые газы, используемые в быту в виде баллонного газа. Пропан применяют и как автомобильное топливо, экологически более чистое, чем бензин. Бутан используется для получения бутадиена-1,3, являющегося сырьем для производства синтетических каучуков.

Петролейный эфир — смесь жидких насыщенных алифатических углеводородов (главным образом C_5 — C_6 разветвленного строения), получаемая отгонкой легких фракций бензина. Пределы выкипания 30—80 °С, относительная плотность 0,65—0,70. Применяется как растворитель смол, жиров, эфирных масел и других неполярных веществ.

Парафин — смесь твердых алканов C_{18} — C_{35} (т. пл. 45—65 °С) преимущественно нормального строения, получаемая из нефти. Представляет собой бесцветный продукт, без запаха и вкуса, жирный на ощупь, нерастворим в воде и спирте, хорошо растворим в большинстве органических растворителей. Применяется в пищевой промышленности при изготовлении упаковочных материалов, как компонент жевательных резинок, в производстве резинотехнических изделий и товаров бытовой химии. В медицине используют при парафинолечении. Служит сырьем для получения жирных кислот и спиртов, поверхностно-активных веществ.

Вазелин — однородная мазеобразная масса без вкуса и запаха, получаемая расплавлением парафина в минеральном масле. Легко растворяется в углеводородах, в спирте и эфире — при нагревании. Используется в основном для защиты металлических изделий от коррозии.

Вазелин медицинский отличается от технического более высокой степенью очистки и применяется для медицинских, фармацевтических и косметических целей.

Вазелиновое медицинское масло — маслянистая прозрачная жидкость без запаха и вкуса, растворимая в эфире и хлороформе. Применяется в медицине как слабительное средство, растворитель для камфоры, компонент косметических мазей и кремов.

6.6. Спектральная идентификация

Поскольку для алканов нет характерных качественных химических реакций, то для их идентификации большое значение имеют спектральные методы.

Масс-спектрометрия. В масс-спектрах алканов почти всегда присутствует относительно небольшой пик молекулярного иона M^+ , интенсивность которого уменьшается с увеличением длины цепи или степени ее разветвленности. Молекулярные ионы алканов образуются с потерей одного из электронов σ -связи, что приводит к резкому нарушению прочности углеродной цепи и последующему гомолитическому расщеплению связей одновременно в нескольких направлениях. При отщеплении от молекулярного иона алкильных радикалов образуются осколочные (фрагментные) ионы состава $[C_nH_{2n+1}]^+$, устойчивость которых и, следовательно, интенсивность в спектре уменьшается в ряду: третичный > вторичный > первичный. В дальнейшем из этих ионов в результате гетеролитических разрывов связей с выбросом нейтральной молекулы алке-

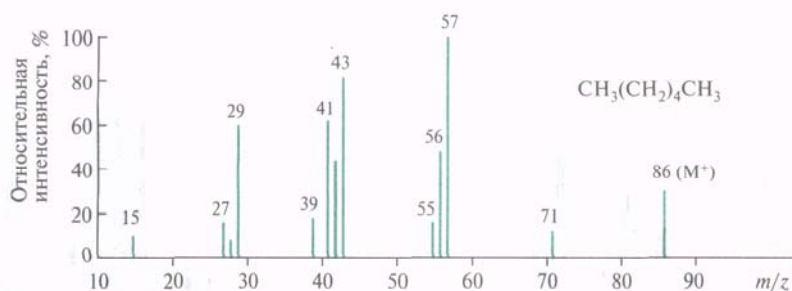
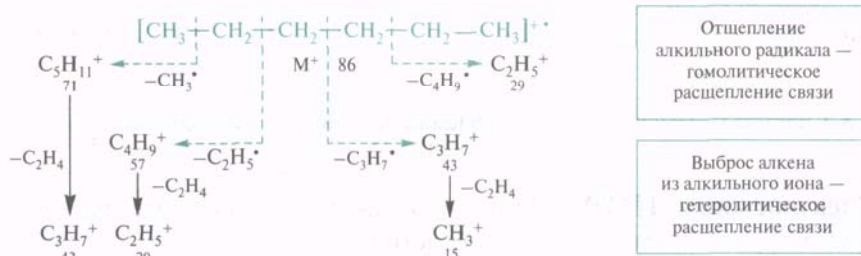


Рис. 6.1. Масс-спектр гексана

на возникают низшие гомологи ионов $[C_nH_{2n+1}]^+$. Ниже приведена фрагментация молекулярного иона гексана (числа под ионами обозначают m/z):



За счет осуществления двух типов разрывов образуется характеристическая алкановая серия ионов $[C_nH_{2n+1}]^+$ с m/z 15, 29, 43, 57 и т. д., отличающихся друг от друга на 14 единиц атомной массы. Ионы состава $[C_nH_{2n+1}]^+$, в свою очередь, способны отщеплять один или два атома водорода с образованием ионов $[C_nH_{2n}]^+$ или $[C_nH_{2n-1}]^+$ соответственно, которые дают сопутствующие серии пиков с m/z 28, 27, 42, 41, 56, 55 и т. д. Эти пики присутствуют в масс-спектре гексана (рис. 6.1).

ИК-спектроскопия. Для алканов характеристическими являются полосы валентных и деформационных колебаний связей С—Н. Как правило, валентные (симметричные и асимметричные) колебания этих связей наблюдаются в спектре в виде комплексной полосы в области $2970\text{--}2850\text{ см}^{-1}$, а полосы деформационных колебаний С—Н в метильных, метиленовых и метиновых группах проявляются в области $1470\text{--}1350\text{ см}^{-1}$ (рис. 6.2).

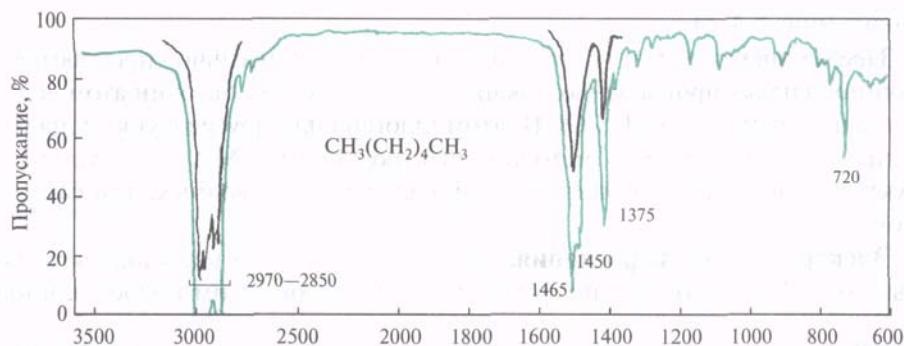


Рис. 6.2. ИК-спектр гексана (жидкая пленка различной толщины)

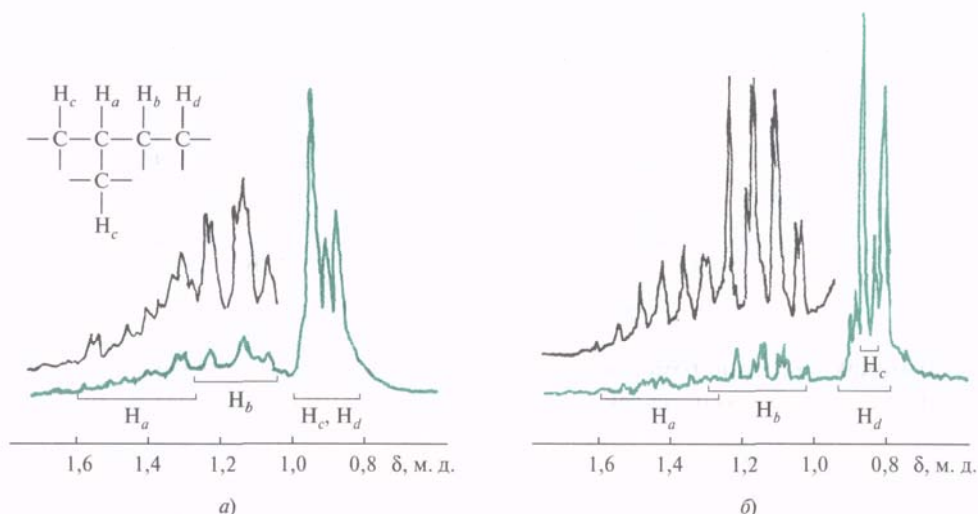


Рис. 6.3. Спектры ПМР изопентана, получаемые на приборе с рабочей частотой 60 МГц (а) и 100 МГц (б)

Спектроскопия ПМР*. Протоны алканов, как наиболее экранированные, резонируют в сильном поле в области 0,8—1,8 м. д. (здесь и далее химические сдвиги приведены в шкале δ относительно тетраметилсилана). Близость химических сдвигов сигналов протонов групп CH_3 (0,8—1,0 м. д.), CH_2 (1,1—1,6 м. д.) и CH (1,4—1,8 м. д.), а также спин-спиновое расщепление этих сигналов приводит к появлению сложных мультиплетов, которые зачастую трудно поддаются расшифровке. Так, в спектре изопентана (рис. 6.3, а) сигналы протонов метильных групп, расположенные в наиболее сильном поле, накладываются друг на друга. Еще более сложный вид имеют сигналы протонов групп CH_2 и CH , расположенные в несколько более слабом поле. В спектре того же алкана с более высоким разрешением (рис. 6.3, б) наблюдается меньшее перекрывание сигналов, однако установить характер расщепления без использования вычислительной техники весьма затруднительно.

Лишь у линейных алканов с относительно длинной цепью ($\geq \text{C}_6$), где группы CH_2 становятся почти эквивалентными, можно отметить упрощение картины спектра, что видно из сравнения спектров ПМР гексана (рис. 6.4, а) и пропана (рис. 6.4, б).

Забегая вперед, отметим, что спектры ПМР значительно упрощаются для функциональных производных алканов, в которых хотя бы один атом водорода замещен на группу OH , COOH , атом галогена или другие функциональные группы. Иными словами, методом спектроскопии ПМР легче установить структуру углеродного скелета функциональных производных, чем самих алканов.

Электронная спектроскопия. Под действием света в алканах возможны только $\sigma \rightarrow \sigma^*$ электронные переходы. Соответствующие им полосы поглоще-

* Спектроскопия протонного магнитного резонанса (ПМР) в научной литературе обозначается обычно как ЯМР ^1H .

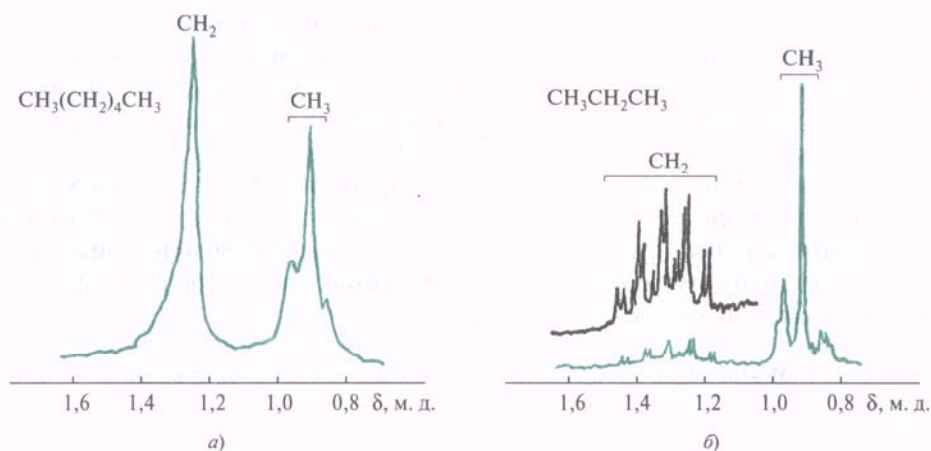


Рис. 6.4. Спектры ПМР гексана (а) и пропана (б)

ния находятся в дальней ультрафиолетовой области ($\lambda < 200$ нм) и не могут быть обнаружены при помощи серийных УФ-спектрофотометров. На этом основано использование жидких алканов в электронной спектроскопии в качестве растворителей.

Глава 7

ЦИКЛОАЛКАНЫ

7.1. Общая характеристика

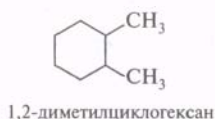
Циклоалканами называются насыщенные углеводороды, имеющие замкнутую цепь атомов углерода.

Сами циклоалканы значительно менее распространены в природе, чем ациклические углеводороды, однако число функциональных производных циклических углеводородов чрезвычайно велико как среди природных соединений (терпеноиды, стероиды, простагландины), так и среди лекарственных средств.

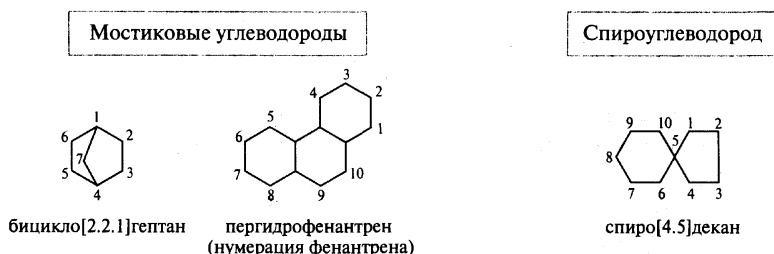
Циклоалканы классифицируют по нескольким структурным признакам:

- по числу атомов углерода в цикле;
- по числу циклов в молекуле;
- по способу соединения циклов, если их в молекуле несколько.

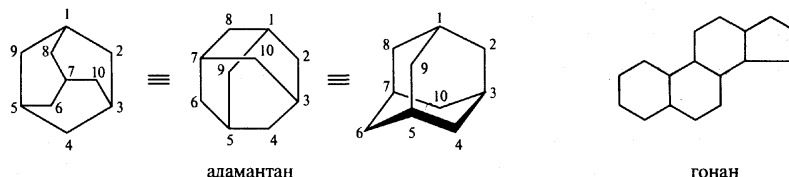
Простейшими являются *моноциклические* углеводороды, которые в свою очередь подразделяются в зависимости от размера цикла на малые циклы (C_3 и C_4), обычные (C_5 – C_7), средние (C_8 – C_{11}) и макроциклы (12 и более атомов углерода). Общая формула ряда циклоалканов C_nH_{2n} . В изображении структуры циклоалканов в виде многоугольников атомы углерода цикла и присоединенные к ним атомы водорода обычно опускаются:



Структуры, состоящие из двух и более циклов, относятся соответственно к *бициклическим* и *полициклическим*. Если два цикла имеют два и более общих атомов углерода, то такие соединения называются *мостиковыми*. Частным случаем последних являются *орто*-конденсированные углеводороды, в которых два цикла имеют только два общих атома. Их названия часто удобнее строить от тривиальных названий соответствующих ароматических углеводородов (если таковые имеются). Номенклатура мостиковых углеводородов подробно была рассмотрена ранее (см. 1.2.3). Значительно реже встречаются бициклические углеводороды, имеющие только один общий атом углерода; такие соединения называются *спироуглеводородами*.



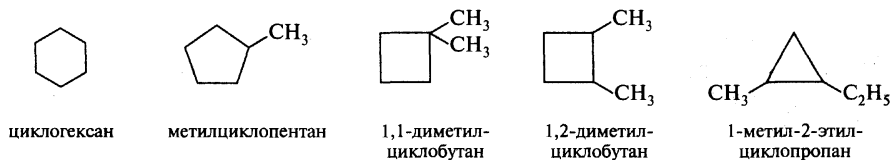
Примерами полициклических соединений служат трициклический углеводород адамантан и тетрациклический углеводород гонан — родоначальник стероидов:



Систематические названия их достаточно сложны, и здесь приводятся только тривиальные названия. Нетрудно убедиться, что плоские структуры адамантана менее наглядны, чем пространственная.

В настоящей главе будут рассмотрены только моноциклические углеводороды.

Структурная изомерия циклоалканов обусловлена размером цикла, а для дизамещенных циклоалканов также расположением заместителей. Пять приведенных ниже соединений являются структурными изомерами:

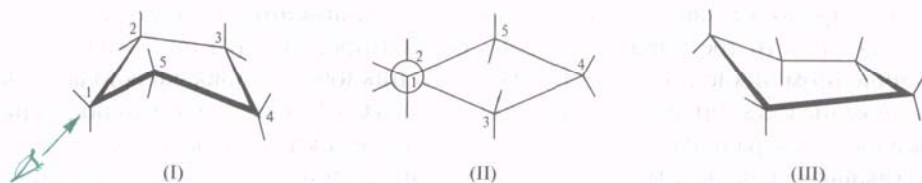


Для дизамещенных циклоалканов характерна также стереоизомерия, связанная с различным расположением заместителей относительно плоскости цикла — *цис-транс*-изомерия (см. 4.2.5).

Конформационное строение **циклогексана** было рассмотрено ранее (см. 4.3.2).

В **циклопентане**, если его представить в виде плоского цикла, валентные углы составили бы 108° , что лишь незначительно отличается от нормального

угла ($109,5^\circ$). Однако при отсутствии углового напряжения в плоском циклопентане проявляется торсионное напряжение, которое уменьшается при переходе цикла в неплоские конформации:



Более устойчивой является *твист-конформация* (от англ. *twist* — скрученный), в которой три атома располагаются в плоскости [в структурах (I) и (II) — это атомы С-1, С-2 и С-4], а два других — над и под плоскостью. Несколько менее устойчива *конформация конверта*, когда в плоскости лежат четыре атома, а пятый находится над или под плоскостью [структура (III)]. Энергетические различия в конформациях циклопентана невелики, поэтому все атомы углерода поочередно выходят из плоскости, в результате чего цикл находится в непрерывном волнообразном движении.

В строении циклоалканов меньшего размера имеется ряд особенностей, определяющих их химические свойства.

Циклопропан имеет плоский углеродный скелет (три точки всегда лежат в одной плоскости), поэтому атомы водорода находятся в энергетически невыгодном заслоненном положении (рис. 7.1, а, б).

В циклопропане имеется значительное угловое напряжение: углы 60° между прямыми, соединяющими ядра атомов углерода, сильно отличаются от тетрагональных, к тому же углы Н—С—Н составляют 118° , что близко к тригональному состоянию атома углерода. Следовательно, гибридные орбитали в циклопропане далеко не равноценны: две орбитали, образующие связи С—Н, имеют больший *s*-характер, чем обычная sp^3 -орбиталь, а две орбитали, образующие связи С—С, имеют больший *p*-характер, и это делает их похожими на *p*-орбитали. Если sp^3 -орбитали в обычных связях С—С перекрываются по прямой, соединяющей ядра атомов, то в циклопропане перекрывание орбиталей происходит с некоторым отклонением от прямой. В результате связи С—С оказываются изогнутыми, их называют «банановыми» связями (или τ -связями),

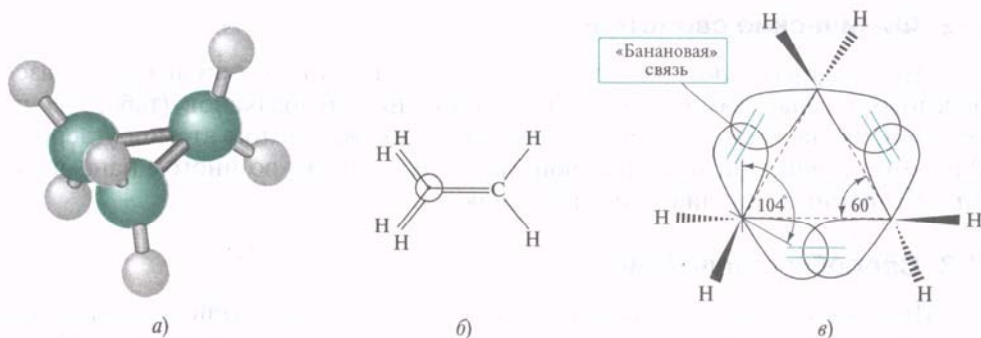
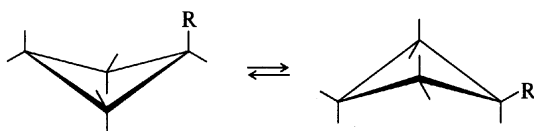


Рис. 7.1. Циклопропан:

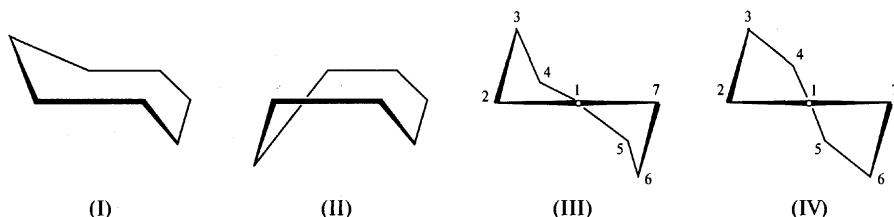
шаростержневая модель (а), проекция Ньюмена (б), «банановые» связи (в)

а угол между орбиталями, образующими эти связи, составляет около 104° (рис. 7.1, в). По своему характеру τ -связи являются промежуточными между σ - и π -связями, поэтому, как будет показано далее, циклопропан в некоторых реакциях проявляет свойства ненасыщенных соединений, что свидетельствует о напряженности трехчленного цикла. О некотором π -характере связей C—C в трехчленном цикле говорит и тот факт, что циклопропановое кольцо вступает в сопряжение с соседней с ним двойной связью (C=C или C=O), что подтверждается как спектральными методами, так и химическими превращениями.

Циклобутан также относится к напряженным циклам, хотя угловое напряжение в нем значительно меньше, чем в циклопропане. Четырехчленный цикл устойчивее трехчленного. Торсионное напряжение в циклобутане уменьшается за счет неплоской конформации, в которой молекула представляет собой слегка «согнутый» по диагонали квадрат (угол сгиба составляет около 30°). Для монозамещенных циклобутанов возможно существование конформеров, незначительно отличающихся по энергии:



Конформации **циклопентана** и особенно циклоалканов большего размера достаточно сложны. Из четырех возможных конформаций циклопентана — кресла (I), ванны (II), искаженного кресла (III) и искаженной ванны (IV) — наиболее устойчивой является конформация искаженного кресла, наименее — конформация ванны:



Однако различия в их энергии не столь велики ($11,3$ кДж/моль), как в случае конформации кресла и ванны у циклогексана, где эта величина составляет 46 кДж/моль.

7.2. Физические свойства

При обычных условиях только циклопропан и циклобутан являются газообразными веществами. Температуры кипения циклоалканов (табл. 7.1) на $10\text{--}20^\circ\text{C}$ выше, чем у линейных алканов с тем же числом атомов углерода. В целом по своим физическим свойствам циклоалканы во многом напоминают насыщенные ациклические углеводороды.

7.3. Способы получения

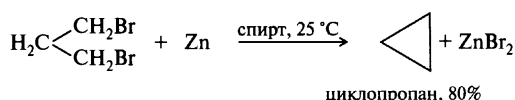
Циклопентан, циклогексан и их гомологи входят в состав углеводородов нефти (отсюда их старое название — нафтенy) и выделяются из нее в промышленном масштабе. Циклогексановые углеводороды получают также каталитическим гидрированием соответствующих ароматических углеводородов (см. 12.4.3).

Таблица 7.1 Физические свойства некоторых циклоалканов

Название	Т. пл., °C	Т. кип., °C	Относительная плотность, d_4^{20}
Циклопропан	-127	-33	0,720 (при -80 °C)
Циклобутан	-90	13	0,703 (при 0 °C)
Циклопентан	-94	49	0,745
Циклогексан	6,5	81	0,778
Циклогептан	-12	118	0,810
Циклооктан	13,5	145	0,830

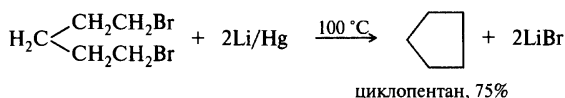
Здесь будут рассмотрены синтетические методы получения главным образом малых циклов из нециклических соединений.

Дегалогенирование дигалогеноалканов. При действии цинка на 1,3-дихлоро- или 1,3-дибромопропан образуется циклопропан. По существу — это внутримолекулярная реакция Вюрца:



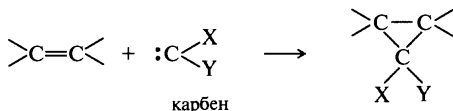
Циклы большего размера образуются по этому способу труднее. Так, из 1,6-дибромогексана циклогексан получается с выходом 44%.

В качестве дегалогенирующих агентов применяют также магний или амальгаму лития. В последнем случае с хорошим выходом образуются циклобутан и циклопентан:



Использование же натрия — классического реагента реакции Вюрца — менее эффективно в реакциях дегалогенирования.

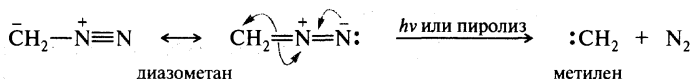
Циклоприсоединение. Производные циклопропана образуются в результате взаимодействия алкенов с *карбенами* по типу [2 + 1]-циклоприсоединения:



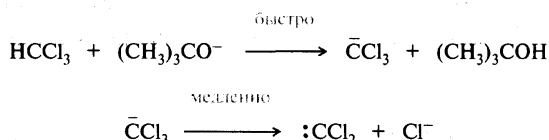
Карбены — высокореакционные частицы двухвалентного углерода общей формулы :CX₂ (где X и Y — водород, галоген или органический заместитель), имеющие только шесть внешних электронов. Ни один карбен не выделен как индивидуальное вещество даже при очень низких температурах (-200 °C), но их существование доказано последующими химическими превращениями и спектральными методами.

Нейтральная неустойчивая молекула карбена существует в двух различных формах. В одной из них два внешних электрона спарены и находятся на общей орбитали, в другой — каждый электрон находится на собственной орбитали, и такой карбен представляет собой бирадикал. Первый карбен называется синглетным, второй — триплетным (происхождение названий, связанное со спектральными особенностями карбенов, здесь не обсуждается). К наиболее распространенным карбенам относятся :CH₂ (собственно карбен, или метилен) и :CCl₂ (дихлорокарбен).

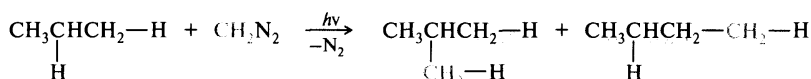
Одним из общих методов генерирования карбенов является термическое или фотолитическое разложение диазосоединений, и в частности диазометана CH_2N_2 (см. 22.3):



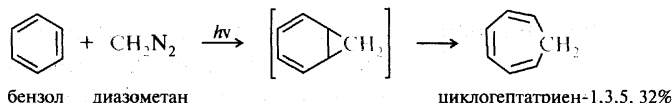
Другой метод, более пригодный для получения галогенокарбенов, заключается в α -элиминировании галогеноводорода под действием сильных оснований. Типичным примером такой реакции служит превращение хлороформа в дихлорокарбен под действием *трет*-бутоксид-иона:



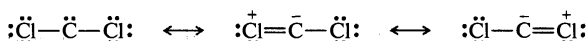
Чрезвычайно высокая реакционная способность метилена делает возможным не только его присоединение по связи $\text{C}=\text{C}$, но и внедрение по связи $\text{C}-\text{H}$. Однако из-за неселективности этот путь непригоден в синтетических целях, так как приводит к смеси изомеров:



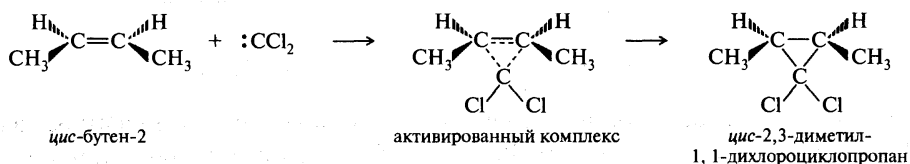
О высокой активности частицы :CH_2 свидетельствует ее способность присоединяться к «двойной связи» бензольного кольца. Получающийся бициклический продукт обычно неустойчив и перегруппировывается с расширением цикла в циклогептатриен. Побочно в этой реакции образуется продукт внедрения — толуол (до 9%).



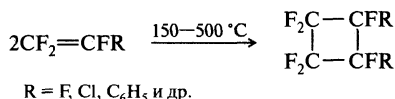
Реакции внедрения значительно снижают выход целевых продуктов циклоприсоединения, поэтому сам карбен :CH_2 практически не используется для этой цели. Такого недостатка лишен менее активный дихлорокарбен :CCl_2 , стабилизированный за счет перехода пары электронов с атома хлора на вакантную орбиталь атома углерода:



Карбены являются электронодефицитными частицами, способными атаковать π -связи алкенов. В случае синглетного карбена реакция протекает одностадийно, через активированный комплекс, и стереоспецифично. Так, из *цис*-бутена-2 в результате присоединения дихлорокарбена образуется *цис*-дизамещенный продукт:



Реакции [2 + 2]-циклоприсоединения менее изучены и характерны главным образом для полигалогеноалкенов, например:



Из других реакций циклоприсоединения известен диеновый синтез Дильса—Альдера, а именно, $[4 + 2]$ -циклоприсоединение, приводящее к образованию производных циклогексена (см. 9.3.3).

Циклизация алканов, содержащих пять и более атомов углерода в цепи, обсуждалась ранее (см. 6.4.4). Она дает возможность получать только цикlopентановые углеводороды, но не циклогексановые. Последние образуются при каталитическом гидрировании ароматических углеводородов (см. 12.4.2).

Циклоалканы могут быть получены из функциональных производных циклических углеводородов (галогенопроизводных, спиртов, карбонильных соединений) общими методами, рассматриваемыми в соответствующих главах.

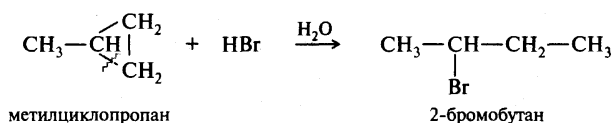
7.4. Химические свойства

Реакционная способность циклоалканов в значительной степени зависит от размера цикла, что напрямую связано с их устойчивостью.

7.4.1. Реакции малых циклов

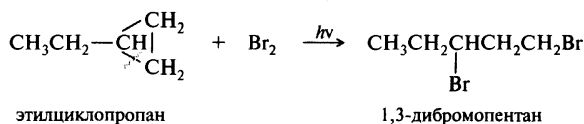
Циклобутан и особенно циклопропан относятся к напряженным циклам, в которых углерод-углеродная связь проявляет в какой-то степени характер π -связи. Поэтому для малых циклов известно немало реакций, типичных для ненасыщенных углеводородов, а именно реакций электрофильного присоединения.

Хлоро- и бромоводород присоединяются к циклопропану в водном растворе с разрывом цикла. В случае алкилзамещенных циклопропанов присоединение протекает преимущественно по правилу Марковникова:

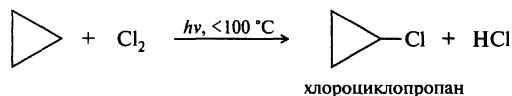


Газообразные галогеноводороды с циклопропаном не реагируют.

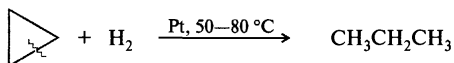
Галогенирование циклопропанов также может протекать с разрывом цикла. Бромирование на свету приводит к образованию 1,3-дибромидов:



Фотохимическое хлорирование циклопропана при температуре выше 100°C или в присутствии кислот Льюиса (FeCl_3) также сопровождается разрывом цикла с образованием 1,3-дихлорида. Но в более мягких условиях протекает реакция радикального замещения с сохранением цикла:

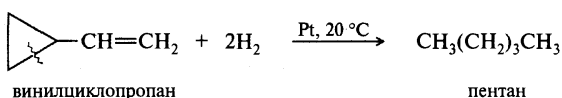


Ненасыщенный характер циклопропанов проявляется и в относительно легко протекающей реакции каталитического гидрогенолиза:

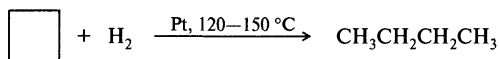


Термин «гидрогенолиз» означает взаимодействие с водородом, сопровождающееся разрывом связи С—С (или С—Х, где Х — гетероатом), тогда как под «гидрированием» понимают присоединение водорода (или атомов водорода) к кратной связи.

Еще легче происходит присоединение водорода к винилциклопропану. В этом примере проявляется необычный тип сопряжения орбиталей циклопропанового кольца и π -связи винильной группы.

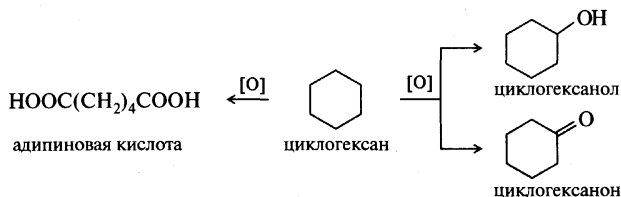


Циклобутан, как более устойчивый из малых циклов, не вступает в реакции электрофильного присоединения галогенов и галогеноводородов. Однако он подвергается каталитическому гидрогенолизу с разрывом цикла в более жестких условиях, чем циклопропан:

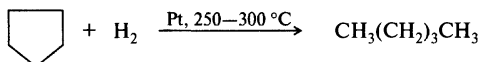


7.4.2. Реакции нормальных циклов

Циклопентан и циклогексан по своему химическому поведению во многом напоминают ациклические насыщенные углеводороды. Они подвергаются радикальному галогенированию, нитрованию, сульфохлорированию, устойчивы к действию галогеноводородов и окислителей. Лишь в жестких условиях циклопентан и циклогексан окисляются (в зависимости от условий) в соответствующие циклические спирты или кетоны, а если с разрывом цикла — в дикарбоновые кислоты. Последний вариант реализуется в промышленности при получении адипиновой кислоты путем окисления циклогексана 50—70%-й азотной кислотой при температуре 100—200 °С и давлении 2—20 атм:



Циклопентановое кольцо размыкается при гидрогенолизе в значительно более жестких условиях, чем малые циклы:

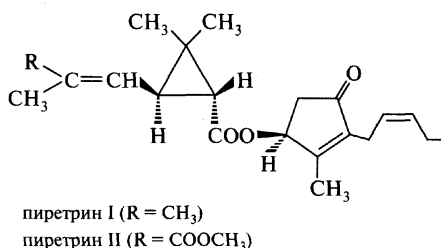
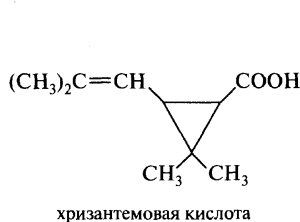


Еще более устойчив к гидрогенолизу циклогексан. В то же время циклогексановые углеводороды дегидрируются в присутствии катализаторов с образованием ароматических углеводородов (см. 6.4.4).

7.5. Отдельные представители

Циклопропан — бесцветный газ, сжижающийся при 20 °С и давлении 5 атм. Обладает сильным общеобезболивающим действием, нетоксичен (при нормальной дозировке). Однако из-за чрезвычайно высокой огнеопасности в настоящее время редко используется как средство для наркоза.

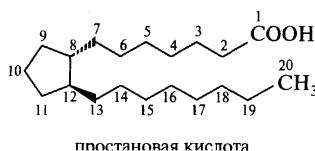
Хотя производные циклопропана встречаются в природе относительно редко, среди них есть группа соединений, обладающих выраженной биологической активностью. К ним относятся *пиретрины* — природные инсектициды, содержащиеся в цветках многолетних трав рода *Pyrethrum*, в особенности ромашки далматской. Эти соединения являются производными хризантемовой кислоты. Действующим началом так называемого персидского порошка, получаемого из ромашки и издавна применяемого для уничтожения насекомых, служат пиретрины I и II:



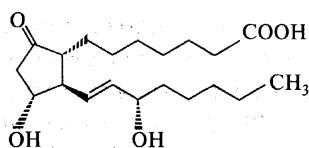
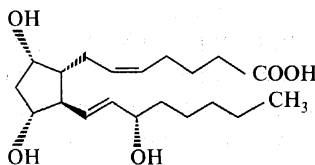
Важным преимуществом пиретринов перед другими инсектицидами (например, фосфорорганическими, не говоря о запрещенном ДДТ) является их низкая токсичность для теплокровных животных и человека. Синтезированы многочисленные аналоги пиретринов, называемые *пиретроидами*, которые обладают не только более высокой активностью, но и лишены главного недостатка природных аналогов — легкой окисляемости на солнечном свете. Пиретроиды относятся к препаратам нового поколения, их доля на мировом рынке инсектицидов превышает 25% (в сравнении с 1% 20 лет назад).

Циклопентан входит в состав нефти некоторых месторождений. В природных соединениях циклопентановое кольцо встречается чаще всего как составная часть бициклических соединений (терпенов) или конденсированных систем (стероидов).

Интересную группу соединений с кольцом циклопентана составляют *простагландины*, открытые в середине XX в. и представляющие собой производные не найденной в природе простановой кислоты:



В цикlopентановом кольце простагландинов содержатся различные кислородсодержащие заместители — гидроксигруппы (или обе), а иногда и пероксидный мостик $—O—O—$, в связи с чем простагландины разделяют на 10 типов (от А до J). Кроме того, в боковых цепях имеются одна, две или три двойные связи, а также гидроксильная группа у атома С-15. К настоящему времени известно несколько десятков простагландинов, два из которых приведены ниже:

простагландин E_1 простагландин $E_{2\alpha}$

Простагландины обнаружены практически во всех тканях млекопитающих, они найдены также у многих позвоночных и беспозвоночных, но их содержание в тканях крайне низко. Они не накапливаются в организме, а образуются в ответ на биологический стимул из C_{20} -полиненасыщенных кислот.

Физиологическая активность простагландинов очень разнообразна, причем проявляется она в чрезвычайно низких концентрациях (10^{-13} — 10^{-15} моль/л). Некоторые из них используются в экспериментальной и клинической медицине, в частности простагландины E_1 , E_2 и $F_{2\alpha}$ применяются в акушерстве и гинекологии. Практическое использование простагландинов стало возможным благодаря разработке химических методов получения соединений этого типа, включая и синтетические аналоги природных простагландинов.

Циклогексан — наиболее распространенный и широко используемый циклоалкан. Применяется в качестве растворителя и как сырье в производстве капролактама, адипиновой кислоты. В промышленности получается каталитическим гидрированием бензола. Циклогексановое кольцо является структурным звеном многочисленных природных соединений — моно- и бициклических терпенов, стероидов.

7.6. Спектральная идентификация

По спектральным характеристикам циклоалканы во многом сходны с алканами, поэтому здесь будут рассмотрены только наиболее существенные отличия.

Масс-спектрометрия. Циклоалканы отличаются достаточно высокой интенсивностью пика молекулярного иона M^+ , не менее чем втрое превышающей таковую соответствующих алканов. Это обусловлено большей устойчивостью иона M^+ циклических структур под действием электронного удара. Кроме того, при фрагментации молекулярного иона теряется не радикал $CH_3^{\cdot}$, а молекула этилена, в результате чего образуется наиболее интенсивный в спектре пик иона $[M - C_2H_4]^+$. В целом масс-спектры циклоалканов труднее поддаются интерпретации, чем спектры их ациклических аналогов, так как для распада молекулы на фрагменты требуется разрыв двух связей $C—C$, что приводит к большему разнообразию осколочных ионов.

ИК-спектроскопия. Незамещенные циклоалканы не содержат полос деформационных колебаний связей С—Н метильной группы в области 1380 см^{-1} , типичных для алканов. Особенностью спектров циклопропана и его производных является наличие полосы поглощения валентных колебаний связей С—Н трехчленного цикла в области 3050 см^{-1} , не встречающейся в спектрах алканов и циклоалканов большего размера, но характерной для алкенов. Поглощение в этой области лишний раз свидетельствует о ненасыщенном характере циклопропанового кольца.

Спектроскопия ПМР. Спектры незамещенных циклоалканов предельно просты и представляют собой один узкий синглет, свидетельствующий об эквивалентности протонов групп CH_2 . Характерным является химический сдвиг протонов циклопропана в очень сильном поле ($0,22\text{ м. д.}$), тогда как у других циклоалканов протоны резонируют в «обычной» области ($1,4\text{—}1,9\text{ м. д.}$). При наличии в кольце алкильных (и других) заместителей протоны кольца становятся неэквивалентными, что приводит к значительному усложнению спектра, с трудом поддающемуся интерпретации.

Строго говоря, в циклогексане, находящемся в конформации кресла, протоны нельзя считать эквивалентными, так как половина из них занимает экваториальное положение, а другая половина — аксиальное. Однако вследствие быстрой инверсии цикла в спектре ПМР наблюдается усредненный синглетный пик экваториальных и аксиальных протонов с химическим сдвигом $1,42\text{ м. д.}$

Такой же сигнал и по той же причине отмечен в спектре циклогексана- d_{11} — дейтерированного циклогексана (рис. 7.2, а), содержащего 11 атомов дейтерия (на рисунке они не показаны).

При понижении температуры скорость инверсии уменьшается, в результате чего синглет уширяется, достигая максимальной ширины при -60°C (рис. 7.2, б). Ниже этой температуры инверсия настолько замедляется, что экваториальный и аксиальный протоны становятся различимыми в спектре (хотя и перекрываются). При температуре -80°C оба протона резонируют как синглеты (рис. 7.2, в), что является следствием инверсии, т. е. «замороженности» конформеров.

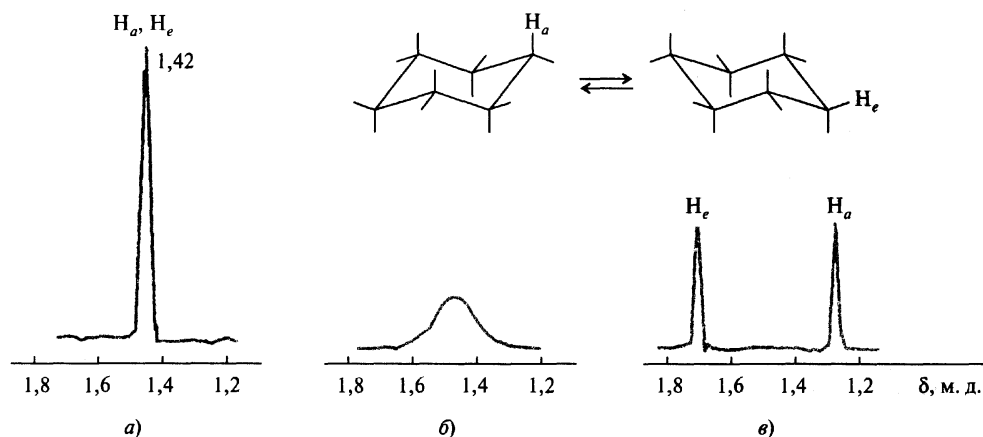


Рис. 7.2. Спектры ПМР циклогексана- d_{11} при температурах 25°C (а), -60°C (б) и -80°C (в)

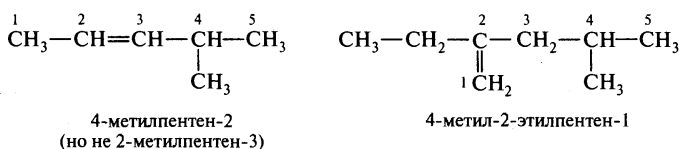
Глава 8

АЛКЕНЫ

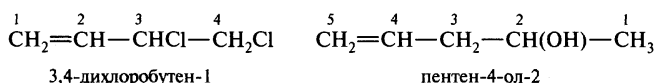
8.1. Общая характеристика

Алкенами называются ненасыщенные углеводороды, имеющие в своем составе одну двойную углерод-углеродную связь. Общая формула гомологического ряда алифатических алкенов C_nH_{2n} , циклических алкенов — C_nH_{2n-2} (в расчете на одно кольцо).

Основные положения номенклатуры ИЮПАК и правила построения названий алкенов были рассмотрены ранее (см. 1.3.1 и 1.3.2). В систематических названиях алкенов двойная связь должна обязательно входить в родоначальную структуру, даже если в соединении можно найти более длинную цепь. Углеродная цепь, как известно, нумеруется в алкенах таким образом, чтобы локант при двоевязанном атоме углерода получил наименьший номер:



Если в ненасыщенном соединении имеется функциональная группа, обозначаемая суффиксом, то последняя получает преимущество, что видно при сравнении названий следующих соединений:



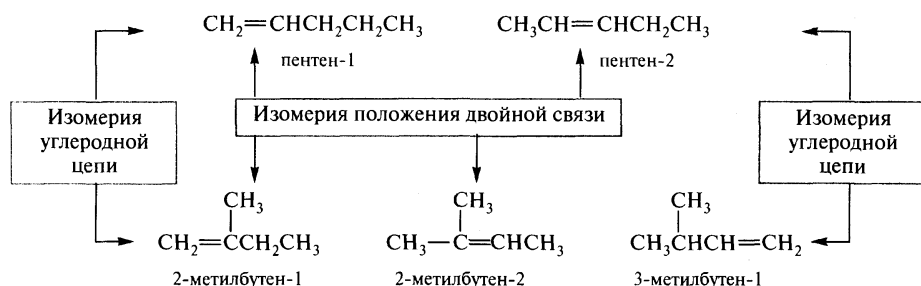
За многими из производимых в промышленном масштабе алкенов закрепились несистематические названия: этилен $CH_2=CH_2$, пропилен $CH_2=CHCH_3$, однако в правила ИЮПАК введено только одно из них — этилен. В то же время этими правилами разрешены несколько несистематических названий алкенильных радикалов — винил, аллил, изопропилиден и др. (см. табл. 1.6).

В циклических ненасыщенных соединениях двойная связь называется *эндоциклической*, если оба атома двойной связи находятся в цикле, например, в 3,5-диметилциклогексене. Если в состав цикла входит только один из двоевязанных атомов углерода, то тогда связь называется *экзоциклической*, например, в изопропилиденциклогексане:



Для алкенов известно существование структурных и пространственных изомеров. Структурная изомерия обусловлена строением углеродного скелета и изменением положения двойной связи. С возрастанием числа атомов углерода в молекуле число изомеров в ряду алкенов увеличивается в большей степени,

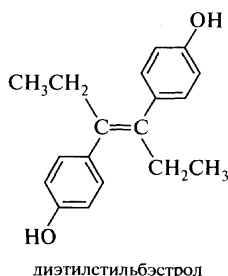
чем соответственно в ряду алканов. Первым гомологом, которому присущи оба вида структурной изомерии, является алкен C_4H_8 . Такой молекулярной формуле соответствуют три структурных изомера: бутен-1, бутен-2 и 2-метилпропен. Пентены C_5H_{10} представлены уже пятью структурными изомерами:



Пространственная изомерия алкенов обусловлена различным расположением заместителей относительно плоскости π -связи. Такой вид стереоизомерии, называемый π -диастереомерией, а также номенклатура π -диастереомеров подробно описаны ранее (см. 4.2.6).

π -Диастереомеры различаются по своим физическим свойствам, что видно при сравнении физических констант (*Z*)-бутена-2 и (*E*)-бутена-2, а также (*Z*)-пентена-2 и (*E*)-пентена-2, приведенных в табл. 8.1.

В первом приближении π -диастереомеры имеют одинаковые химические свойства, однако реакции *E*- и *Z*-изомеров с одними и теми же реагентами могут протекать с различной скоростью. Биологическая активность также может зависеть от пространственного расположения заместителей относительно двойной связи. Например, диэтилстильбэстрол (*E*-изомер) обладает эстрогенным действием и является эстрогенным препаратом нестероидного строения:



π -Диастереомеры алкенов различаются энергией основного состояния. Количественная оценка относительной стабильности изомеров была получена путем измерения теплот сгорания и теплот гидрирования. В целом *транс*-изомеры стабильнее *цис*-изомеров. При высоких температурах или облучении УФ-светом могут происходить взаимопревращения *цис*- и *транс*-изомеров.

8.2. Физические свойства

По физическим свойствам алкены почти не отличаются от алканов с тем же числом атомов углерода в молекуле. Как и в других углеводородах, единственными силами притяжения между неполярными углеводородными фраг-

Таблица 8.1. Физические свойства некоторых алкенов

Название	Формула	Т. пл., °С	Т. кип., °С
Алифатические			
Этен (этилен)	$\text{CH}_2=\text{CH}_2$	-169	-102
Пропен (пропилен)	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_3$	-185	-48
Бутен-1 (бутилен)	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$	-185	-6,5
(Z)-Бутен-2 (цис-)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 > \text{C}=\text{C} < \text{CH}_3 \\ \text{H} \end{array}$	-139	4
(E)-Бутен-2 (транс-)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 > \text{C}=\text{C} < \text{H} \\ \text{H} \end{array}$	-106	1
2-Метилпропен (изобутилен)	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)_2$	-141	-7
Пентен-1	$\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	-166	30
(Z)-Пентен-2 (цис-)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 > \text{C}=\text{C} < \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{H} \end{array}$	-151	37
(E)-Пентен-2 (транс-)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 > \text{C}=\text{C} < \text{H} \\ \text{H} \end{array}$	-140	36
3-Метилбутен-1	$\text{CH}_2=\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$	-135	25
2-Метилбутен-2	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_3$	-123	39
Гексен-1	$\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	-138	63,5
Гептен-1	$\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	-119	93
Октен-1	$\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	-104	122,5
Циклические			
Циклопентен		-135	44
Циклогексен		-103,5	83

ментами молекул алкенов являются слабые ван-дер-ваальсовы силы. Поэтому алкены имеют более низкие температуры плавления и кипения по сравнению, например, со спиртами с аналогичной молекулярной массой.

В гомологическом ряду алкенов температуры кипения закономерно возрастают (см. табл. 8.1). Низшие гомологи $\text{C}_2\text{—C}_4$ — газы; алкены $\text{C}_5\text{—C}_{17}$ — жидкости; высшие гомологи — твердые вещества. Алкены с разветвленной углеродной цепью имеют более низкие температуры кипения, чем изомеры с нормальной цепью. Относительные плотности большинства алкенов находятся в интервале 0,6—0,7.

По принципу «подобное растворяется в подобном» алкены должны быть растворимы в неполярных растворителях и плохо растворимы в полярных. Действительно, они хорошо растворяются в бензоле, тетрахлорометане, петролейном и диэтиловом эфирах, но практически не растворяются в воде.

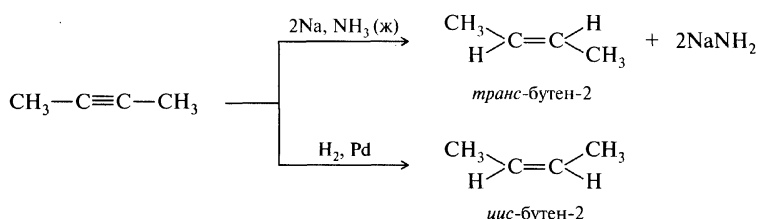
8.3. Способы получения

Многие алкены являются ценным сырьем для промышленного органического синтеза. Этилен служит исходным сырьем для получения этанола, ацетальдегида, уксусной кислоты, этиленоксида, этиленгликоля, дихлорозтана, винилхлорида, винилацетата, полиэтилена.

Алкены занимают промежуточное положение между алканами (насыщенными углеводородами) и алкинами (более ненасыщенными углеводородами). Поэтому многие способы получения алкенов основаны, с одной стороны, на отщеплении атомов или атомных группировок от алканов и, с другой стороны, на частичном гидрировании соединений с тройной связью.

Крекинг и дегидрирование алканов. Алкены с небольшой молекулярной массой получают в промышленности крекингом фракций сырой нефти и каталитическим дегидрированием алканов (см. 6.4.4).

Восстановление алкинов. При использовании соответствующих реагентов реакция может протекать стереоселективно с получением отдельно *цис*- и *транс*-алкенов. При восстановлении алкинов натрием или литием в жидком аммиаке при низких температурах образуются *транс*-алкены; при гидрировании тройной связи над специально приготовленным палладием (катализатором Линдлара) образуются *цис*-алкены:

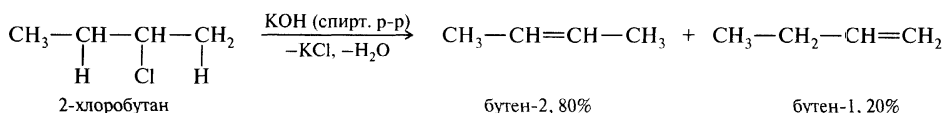


Другие способы получения алкенов можно объединить в группу реакций, называемых реакциями элиминирования (см. 3.1), в которых двойная углерод-углеродная связь образуется при отщеплении атомов или групп атомов от соседних атомов углерода. При этом сами атомы углерода переходят из sp^3 - в sp^2 -гибридное состояние.

В зависимости от природы отщепляющихся фрагментов реакции элиминирования имеют частные названия:

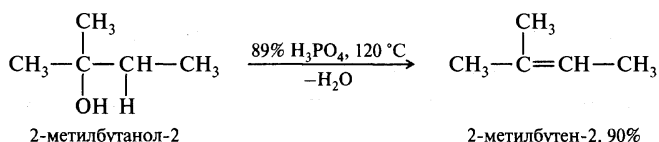
- дегидрогалогенирование (отщепление HNaI);
- дегидратация (отщепление H_2O);
- дегалогенирование (отщепление Hal_2).

Дегидрогалогенирование галогеноуглеводородов. Реакция осуществляется под действием сильных оснований в спиртовом растворе. Дегидрогалогенирование происходит преимущественно по правилу Зайцева, т. е. водород отщепляется от соседнего наименее гидрогенизированного атома углерода:

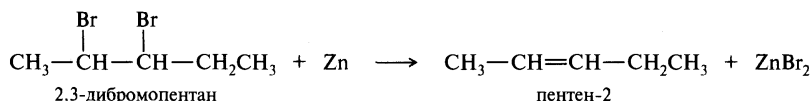


Реакции дегидрогалогенирования будут рассмотрены более подробно далее (см. 13.4.3).

Дегидратация спиртов. Реакция осуществляется либо при нагревании спиртов с серной или фосфорной кислотой, либо при пропускании паров спирта над катализатором — оксидом алюминия или оксидом тория при температуре 300—400 °С. Легкость дегидратации спиртов изменяется в ряду: третичный > вторичный > первичный. Для первичных спиртов обычно применяется каталитическая дегидратация на оксиде алюминия. Отщепление элементов воды от соседних атомов углерода также происходит по правилу Зайцева (см. 14.4.4):

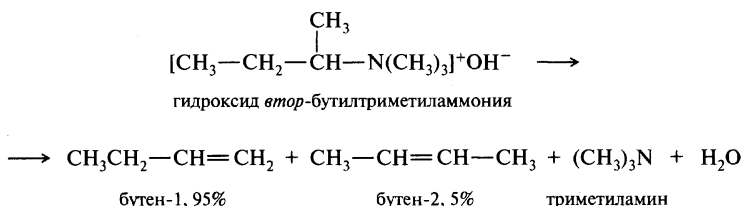


Дегалогенирование дигалогенопроизводных. При действии цинка или магния на *вицинальные* дигалогеноалканы (лат. *vicinalis* — соседний) отщепляются два атома галогена с образованием алкенов:



Применение этой реакции ограничено тем, что исходные вицинальные дигалогенопроизводные обычно получают из алкенов. Однако эту реакцию можно использовать как «защиту» двойной связи. С этой целью ненасыщенное соединение превращают в дигалогенид, проводят необходимые реакции с другими реакционными центрами молекулы, а затем регенерируют двойную связь действием цинка или магния.

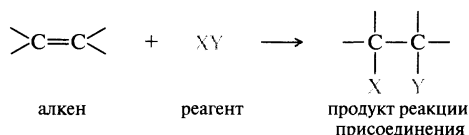
Расщепление четвертичных аммониевых оснований. При нагревании водных растворов четвертичных аммониевых оснований происходит отщепление от соседних атомов углерода триалкиламина и протона, связываемого гидроксид-ионом в молекулу воды. В результате образуется алкен. В отличие от реакций дегидрогалогенирования и дегидратации в данном случае атом водорода отщепляется от наиболее гидрогенизированного атома углерода. Этот способ удобен для синтеза алкенов с концевым положением двойной связи, т. е. алкенов винильного типа:



8.4. Химические свойства

Реакционная способность алкенов непосредственно связана с наличием в молекуле двойной углерод-углеродной связи, являющейся сочетанием ковалентных σ - и π -связей (см. 2.1.1). Типичными реакциями алкенов являются

реакции присоединения, при которых происходит разрыв менее прочной π -связи и образование двух новых σ -связей:

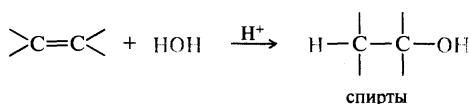


Электронное облако π -связи легко поляризуется под влиянием заместителей, что приводит к появлению на атомах углерода, связанных двойной связью, частичных зарядов, обуславливающих реакционные центры в молекуле. Атака π -связи может происходить электрофильными, нуклеофильными и радикальными реагентами.

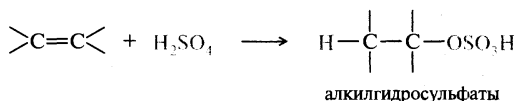
8.4.1. Реакции электрофильного присоединения

Типичные для алкенов реакции присоединения осуществляются посредством атаки π -связи электрофильным реагентом. Такие реакции называются реакциями электрофильного присоединения A_E (от англ. *addition electrophilic*). Наиболее важные реакции электрофильного присоединения по двойной связи $C=C$ представлены ниже:

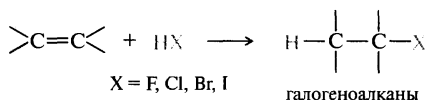
Присоединение воды (гидратация)



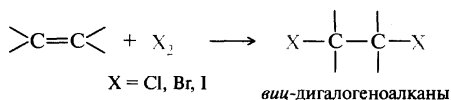
Присоединение серной кислоты



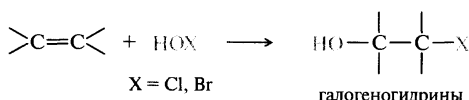
Присоединение галогеноводородов
(гидрогалогенирование)



Присоединение галогенов
(галогенирование)

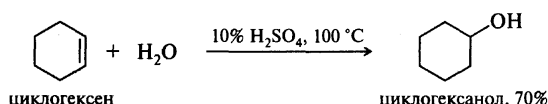


Присоединение хлорноватистой или
бромноватистой кислот

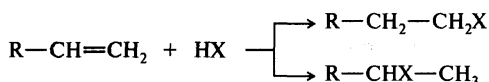


Присоединение воды (гидратация). Вода непосредственно, без катализатора, не присоединяется к алкенам. Для осуществления реакции необходимо присутствие каталитических количеств сильной кислоты (серной, азотной,

хлорной). Вследствие высокой степени диссоциации кислоты в водном растворе создается необходимая концентрация протонов, являющихся электрофильными реагентами:



Предсказание строения продукта реакции присоединения несимметричного реагента (в общем виде $\text{H}-\text{X}$) к симметричному алкену не вызывает затруднений. Присоединение же $\text{H}-\text{X}$ к несимметрично замещенному алкену в принципе может протекать по двум направлениям с образованием разных конечных продуктов:



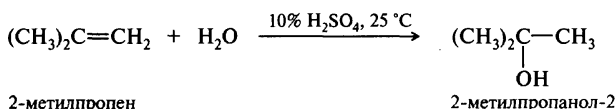
В. В. Марковников в результате исследования большого числа таких реакций установил, что обычно преобладает один из продуктов, т. е. имеет место региоселективное протекание реакции. Для выяснения причины преимущественного направления присоединения следует обратиться к механизму процесса.

Ориентация электрофильного присоединения (правило Марковникова).

Гидратация двойной связи осуществляется по гетеролитическому электрофильному механизму через ряд стадий. На первой стадии атака алкена протонном приводит к разрыву π -связи и образованию σ -комплекса, а именно карбокатиона. Это медленная стадия, определяющая скорость процесса в целом. На второй стадии карбокатион взаимодействует с нуклеофилом. В разбавленном водном растворе кислоты нуклеофильными реагентами являются молекулы воды. На третьей, быстрой стадии происходит отщепление протона от алкиллоксониевого иона вследствие кислотно-основного взаимодействия:

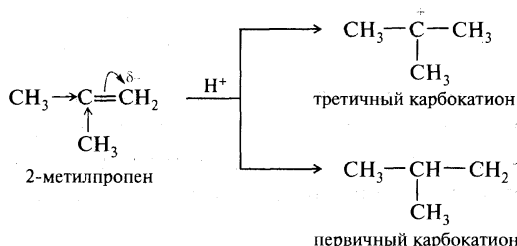


В качестве примера приводится подробное рассмотрение реакции гидратации 2-метилпропена, приводящей к образованию *трет*-бутилового спирта (2-метилпропанола-2), с учетом представленного выше механизма:



В статическом, т. е. нереагирующем состоянии, в молекуле 2-метилпропена под действием электронодонорных метильных групп происходит поляризация электронной плотности π -связи, приводящая к возникновению частичных зарядов (статический фактор), определяющих место будущей атаки про-

тоном. При разрыве π -связи образуется ковалентная связь между протоном и одним из атомов углерода двойной связи. У другого атома углерода двойной связи остается вакантная орбиталь, и атом приобретает положительный заряд. Образование карбокатиона составляет ключевую стадию реакции:

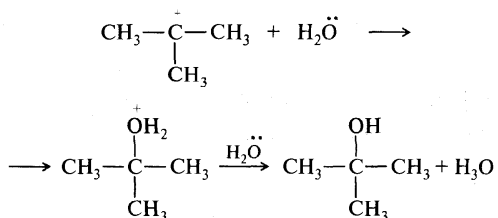


В динамическом состоянии, т. е. в процессе реакции, из двух возможных карбокатионов будет образовываться более стабильный (динамический фактор). В карбокатионе положительно заряженный атом углерода находится в sp^2 -гибридном состоянии. Алкильные группы, обладающие $+I$ -эффектом, понижают положительный заряд. Поэтому третичные карбокатионы стабильнее вторичных, а вторичные — стабильнее первичных:



Подобные закономерности иллюстрируются энергетической диаграммой реакции (рис. 8.1). Образование третичного карбокатиона требует меньшей энергии активации, поэтому именно он и получается в качестве интермедиата.

Последующее быстрое взаимодействие третичного карбокатиона с водой приводит к получению *трет*-бутилового спирта:



Таким образом, и статический и динамический факторы реакции электрофильного присоединения определяют региоселективность гидратации 2-метилпропена. Наличие электронодонорных заместителей при кратной связи

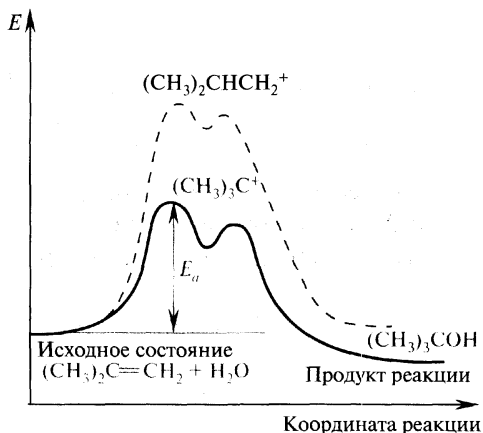


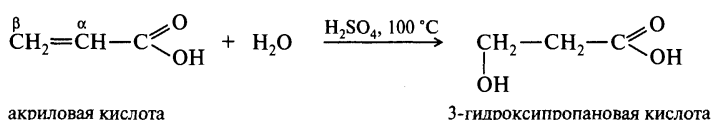
Рис. 8.1. Энергетическая диаграмма реакции электрофильного присоединения на примере гидратации 2-метилпропена

и протекание реакции через образование относительно стабильного третичного карбокатиона обуславливают направление реакции.

Направление реакции подчиняется эмпирическому правилу, установленному В. В. Марковниковым (1869):

❗ при присоединении реагентов типа HX к несимметричным алкенам атом водорода присоединяется к более гидрогенизированному атому углерода двойной связи.

Это правило выполняется для алкенов с электронодонорными заместителями у атомов углерода двойной связи при отсутствии в реакционной смеси радикальных частиц. Классическое правило Марковникова применимо только к самим алкенам. Присоединение реагентов типа HX к двойной углерод-углеродной связи в ненасыщенных соединениях, содержащих электроноакцепторные заместители при кратной связи, происходит против правила Марковникова. Например, при гидратации α,β -ненасыщенных карбоновых кислот получаются β -гидроксикарбоновые кислоты:



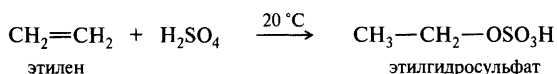
В данном случае направление реакции также обусловлено действием статического и динамического факторов:



При несогласованном действии статического и динамического факторов последний играет решающую роль. Обобщение экспериментальных данных позволило сформулировать современную трактовку региоселективности электрофильных реакций ненасыщенных соединений:

❗ направление присоединения реагентов типа HX к двойной углерод-углеродной связи несимметричных ненасыщенных соединений определяется относительной стабильностью промежуточно образующихся карбокатионов.

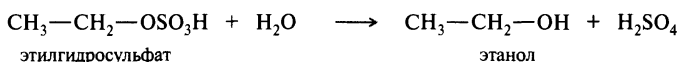
Присоединение серной кислоты. При взаимодействии алкенов с концентрированной серной кислотой образуются моноалкилсульфаты (гидросульфаты):



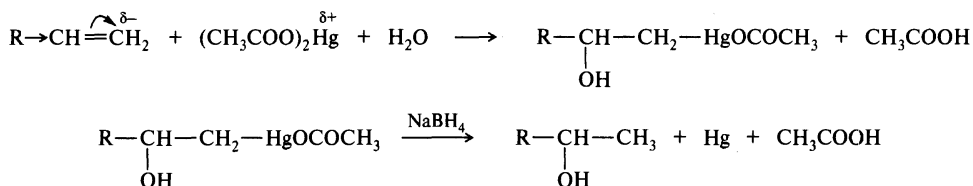
Свойство алкенов растворяться в холодной концентрированной серной кислоте с образованием алкилгидросульфатов используется в целях очистки алканов и галогеноалканов от примеси алкенов. Алканы и галогеноалканы не

растворяются в серной кислоте, а алкилгидросульфаты переходят в слой серной кислоты. Эти слои можно разделить и тем самым удалить примесь алкена.

Однако значение данной реакции шире. Взаимодействие алкенов с серной кислотой является удобным методом получения спиртов. При нагревании алкилгидросульфата в водной среде происходит гидролиз эфира и образуется спирт:

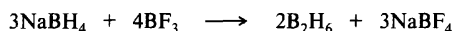


Гидроксимеркурирование. Алкены способны взаимодействовать с ацетатом ртути(II) в водной среде с образованием ртутьорганических соединений. Атом ртути в ацетате ртути является электрофильным центром, присоединение к алкенам происходит по правилу Марковникова. При восстановлении ртутьорганического соединения борогидридом натрия связь C—Hg расщепляется и в итоге образуются спирты с высоким выходом (до 90%) и минимумом побочных продуктов:

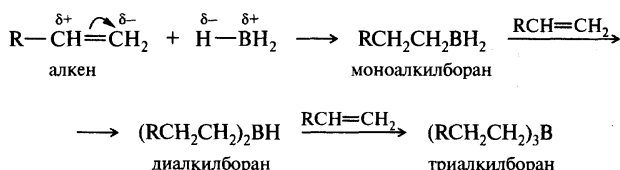


Гидроксимеркурирование является удобным лабораторным методом присоединения элементов воды Н и ОН к алкенам (по сути, гидратация алкенов по правилу Марковникова).

Гидроборирование—окисление. Алкены легко вступают в реакцию электрофильного присоединения борана BH_3 (гидроборирование) с образованием бороорганических соединений. В лабораторных условиях диборан B_2H_6 (димер гипотетического борана) получают *in situ* в среде простого эфира (тетрагидрофурана) из борогидрида натрия и трифторида бора:

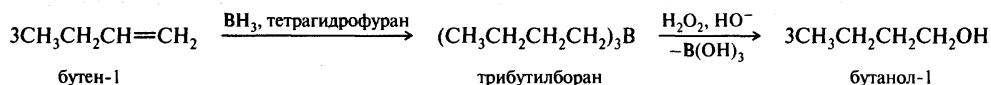


Диборан в растворе диссоциирует и существует в виде комплекса борана с растворителем. Гидроборирование алкенов идет через три стадии: образование моно-, ди- и триалкилборанов. Примечательно, что в этой реакции водород присоединяется к наименее гидрированному атому углерода двойной связи (против правила Марковникова). Ориентация присоединения обусловлена электронными и стерическими факторами. Поляризация связи В—Н такова, что водород несет частичный отрицательный заряд, бор — частичный положительный заряд. Кроме того, атом бора больше по размеру атома водорода, он связывается с наименее пространственно затрудненным атомом углерода кратной связи:

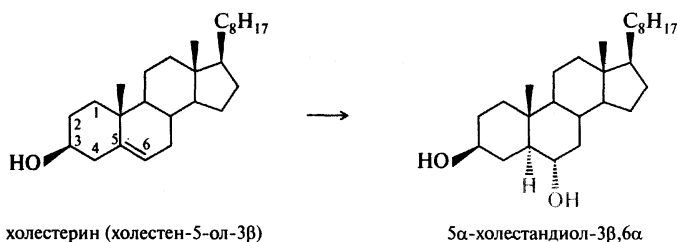


Для пространственно затрудненных алкенов реакция может остановиться на стадии ди- или даже моноалкилборанов. Практическая ценность гидроборирования состоит в том, что через бороорганические соединения из алкенов удобно и просто можно получить многие продукты (спирты, галогенопроизводные, амины, алканы), которые затруднительно получать другими методами. Для этой цели бороорганические соединения обрабатывают без выделения. Например, окисление алкилборанов пероксидом водорода в щелочной среде

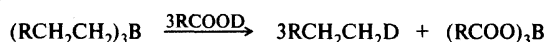
ведет к образованию спиртов. Суммарно реакция гидроборирования—окисления является примером присоединения воды по двойной связи, но, в отличие от классической реакции гидратации, присоединение к несимметричным алкенам происходит против правила Марковникова, что дает возможность получать первичные спирты:



Кроме того, гидроборирование — окисление осуществляется как *син*-присоединение. Такой метод удобно применять для синтеза сложных соединений с определенным пространственным строением, как показано ниже на примере одного из стероидов:



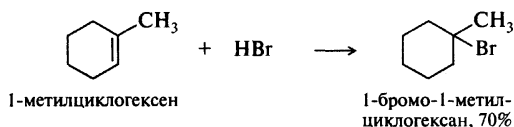
При обработке алкилборанов дейтерированной карбоновой кислотой получают меченые углеводороды:



Лекарственные вещества, содержащие изотопные метки, широко используют для изучения распределения лекарств по органам и тканям, метаболизма и экскреции из организма.

Присоединение галогеноводородов (гидрогалогенирование). К двойной связи могут присоединяться все галогеноводороды. Реакционная способность галогеноводородов увеличивается с повышением кислотности (электрофильности) в ряду $\text{HF} < \text{HCl} < \text{HBr} < \text{HI}$. Для присоединения фтороводорода разработаны специальные приемы. Удобным методом является смешивание раствора фтороводорода в пиридине с раствором алкена в тетрагидрофуране. Фторпропроизводные получают уже при 0°C с выходами от средних до высоких.

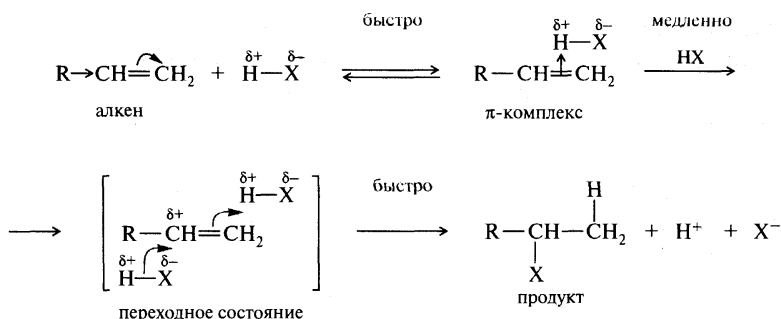
Реакции алкенов с хлороводородом и бромоводородом часто проводят путем пропускания газообразного галогеноводорода непосредственно в алкен или в раствор алкена в растворителе средней полярности (уксусная кислота, нитрометан), который растворяет и полярный галогеноводород и неполярный алкен. Продукты присоединения образуются с хорошими выходами:



Присоединение галогеноводородов к несимметричным алкенам протекает региоселективно, для алкенов с электронодонорными заместителями по правилу Марковникова. Это свидетельствует о сходстве механизмов реакций гидратации и гидрогалогенирования. Однако дискретный карбокатион в реакции гидрогалогенирования, как правило, не образуется. Кинетические исследова-

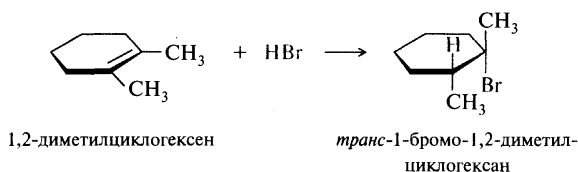
ния присоединения бромоводорода и хлороводорода ко многим алкенам показали, что это реакция третьего порядка: $v = k[\text{Алкен}][\text{HX}]^2$.

Одновременные результативные столкновения трех молекул маловероятны. Можно полагать, что реакция включает образование комплекса галогеноводорода с алкеном (π -комплекс) и взаимодействие этого комплекса со второй молекулой галогеноводорода:

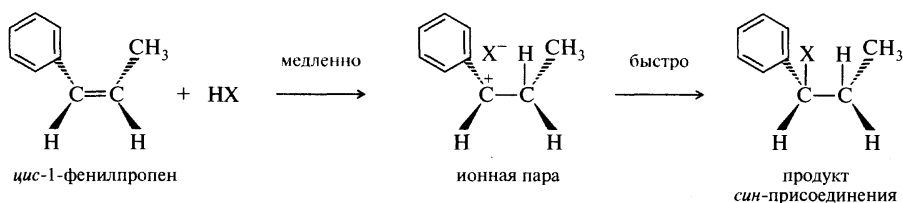


Возникающий в переходном состоянии частичный положительный заряд будет преимущественно локализован на более замещенном sp^2 -гибридизованном атоме углерода (аналогия с относительной стабильностью карбокатионов), поэтому и присоединение галогеноводородов происходит по правилу Марковникова.

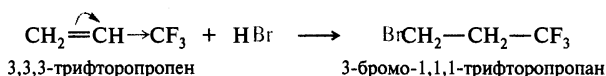
В представленном механизме реакции атомы водорода и галогена присоединяются с противоположных сторон, т. е. происходит *анти*-присоединение. Известно много примеров, подтверждающих такое направление. Так, *анти*-присоединение бромоводорода к 1,2-диметилциклогексену приводит к образованию продукта с *транс*-расположением метильных групп:



Возможно и иное пространственное течение реакции. Стереохимия присоединения галогеноводородов определяется структурой субстрата, реакционной средой и условиями реакции. Соединения, в которых двойная связь сопряжена с ароматическим кольцом, предпочтительно образуют продукты *син*-присоединения. Механизм присоединения, предложенный для таких субстратов, предполагает образование ионной пары между галогенид-ионом и карбокатионом бензильного типа. Протон и галогенид-ион присоединяются с одной и той же стороны молекулы, как показано на примере *цис*-1-фенилпропена:

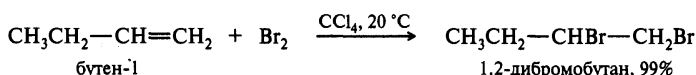


Присоединение галогеноводородов к производным алкенов, содержащих электроноакцепторные заместители при кратной связи, происходит против правила Марковникова:



Присоединение галогенов (галогенирование). Хлорирование и бромирование ненасыщенных соединений — одна из наиболее распространенных органических реакций, чего нельзя сказать о фторировании и иодировании. Фтор — чрезвычайно активный реагент, он атакует не только π -связь, но и другие фрагменты молекул, что приводит к разрывам связей C—C и образованию смеси продуктов. Иод присоединяется медленно, некоторое количество иода остается в равновесии с алкеном даже в присутствии избытка алкена.

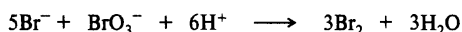
Присоединение хлора и брома происходит легко при комнатной температуре, продукт реакции образуется количественно:



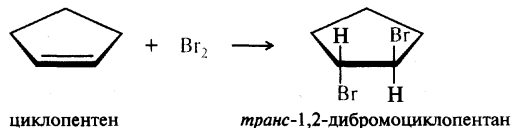
Раствор брома в воде или тетрахлорометане имеет бурую окраску, продукты присоединения брома бесцветны.

❗ Быстрое обесцвечивание раствора брома без выделения бромоводорода используется как простой визуальный тест на ненасыщенность.

Бромирование применяется и в количественном анализе. С этой целью используют стандартный раствор бромида и бромата калия. При подкислении раствора серной кислотой выделяется точно определенное количество брома:

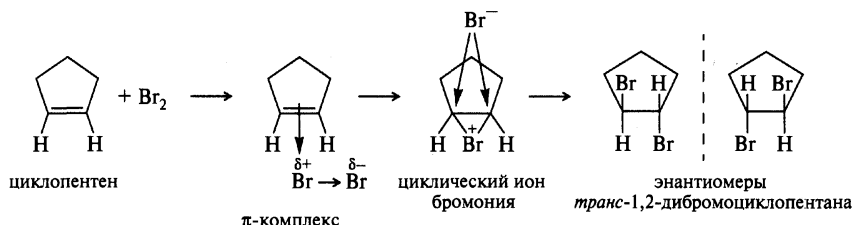


Реакция бромирования алкенов имеет стереохимические особенности. Присоединение брома к цикlopентену или циклогексену приводит к образованию *транс*-1,2-дибромоциклопентана или -циклогексана. Это свидетельствует о том, что реакция осуществляется как *анти*-присоединение:

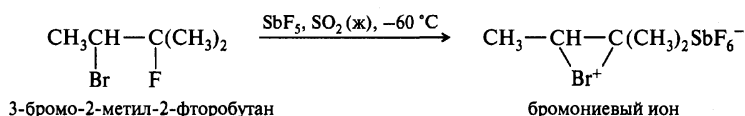


Почему происходит *анти*-присоединение и как из неполярной молекулы брома генерируется электрофильный реагент? Общепринятый механизм бромирования алкенов включает несколько стадий. По мере приближения молекулы брома к двойной связи π -электронное облако поляризует связь $\text{Br}-\text{Br}$. Молекула галогена образует с π -системой неустойчивый π -комплекс. Затем электронодефицитный атом брома поляризованной молекулы присоединяется к алкену. π -Комплекс преобразуется в σ -комплекс — циклический ион бромония, в котором большой по размеру атом брома связан с обоими атомами углерода двойной связи. Мостиковый атом брома препятствует вращению во-

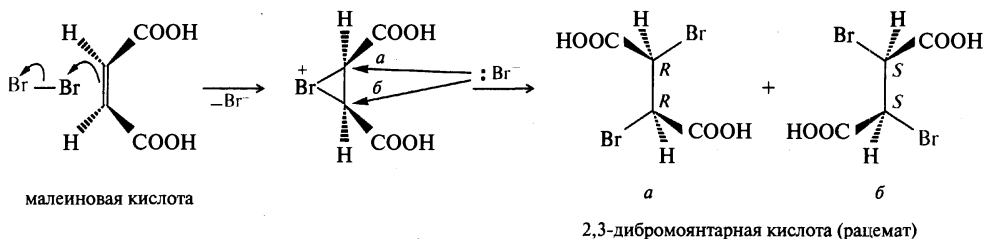
круг связи С—С, к тому же атом брома «закрывает» атомы углерода с той стороны, где он находится в ионе бромония. Нуклеофил — бромид-ион — атакует циклический ион бромония с противоположной стороны, при этом образуются эквимольные количества энантиомерных продуктов *транс*-присоединения (*анти*-присоединения):



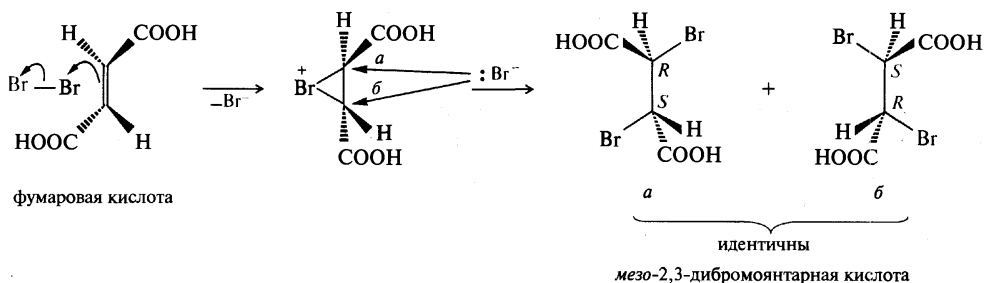
Методом спектроскопии ПМР получено прямое доказательство существования циклических бромониевых ионов в растворе жидкого диоксида серы:



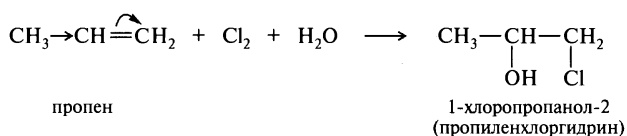
Пространственная направленность реакции присоединения имеет важное значение не только для циклических алкенов, но и в том случае, когда в продукте появляются два асимметрических атома углерода. Например, малеиновая (*цис*-бутеновая) кислота присоединяет бром, образуя рацемическую 2,3-дибромоянтарную кислоту. Атака нуклеофильным бромид-ионом может происходить равновероятно на любой из атомов углерода циклического иона бромония по пути *a* и *б*, давая соответствующие продукты:



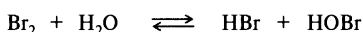
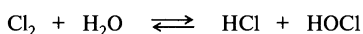
Фумаровая (*транс*-бутендиовая) кислота образует при бромировании *мезо*-2,3-дибромоянтарную кислоту:



Присоединение хлорноватистой и бромноватистой кислот. Присоединение к алкенам хлора или брома в водном растворе может привести к смеси продуктов, где наряду с дигалогенопроизводными получают соединения, содержащие галоген и гидроксильную группу у соседних атомов углерода, т. е. галогеноспирты, для которых сохранилось старое неноменклатурное название *галогеногидрины*:

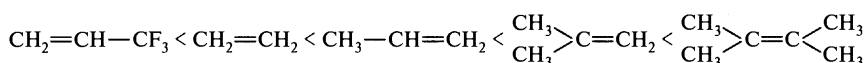


Эти реакции можно рассматривать как присоединение хлорноватистой или бромноватистой кислот, которые образуются в водном растворе хлора или брома:



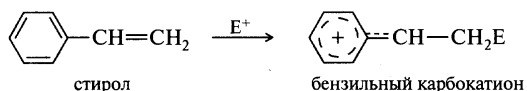
Присоединение хлорноватистой или бромноватистой кислот происходит по электрофильному механизму. Вследствие большей электроотрицательности атома кислорода по сравнению с атомами галогена электрофильным центром реагента является атом галогена $\text{HO}\leftarrow\text{Cl}$, $\text{HO}\leftarrow\text{Br}$. Вот почему в вышеприведенном примере образуется 1-хлоропропанол-2, а не 2-хлоропропанол-1.

Сравнительная оценка реакционной способности алкенов в реакциях электрофильного присоединения. Реакция электрофильного присоединения протекает тем легче, чем большая электронная плотность сосредоточена между атомами углерода, связанными двойной связью. Электронодонорные заместители увеличивают электронную плотность двойной связи и тем самым увеличивают скорость реакций присоединения. Электроноакцепторные заместители уменьшают реакционную способность двойной связи:



Увеличение реакционной способности в реакциях электрофильного присоединения по механизму A_E $\longrightarrow$

Сопряжение двойной связи с бензольным кольцом приводит к заметному увеличению скорости реакции присоединения. Это можно объяснить стабильностью и, следовательно, легкостью образования бензильного карбокатиона или соответствующей ионной пары:

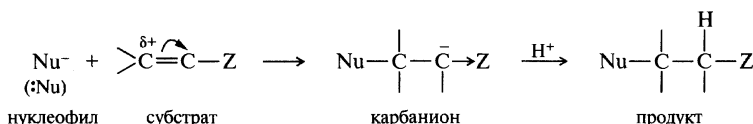


Чем меньше реакционная способность алкена в реакции с кислотными реагентами HX , тем сильнее или концентрированнее должна быть кислота. Например, этилен без катализатора (хлорида алюминия) не присоединяет хлороводород, но реагирует с бромоводородной или иодоводородной кислотами. Изобутилен (2-метилпропен) уже легко присоединяет хлороводород без катализатора. Этилен образует этилгидросульфат лишь при взаимодействии с 98%-й серной

кислотой. Соответствующие алкилгидросульфаты из пропена и бутена-1 получают, применяя 85%-ю кислоту. Изобутилен легко реагирует с 65%-й серной кислотой при 0 °С. На этом основан способ извлечения изобутилена из смеси продуктов крекинга посредством обработки фракций 65%-й серной кислотой.

8.4.2. Реакции нуклеофильного присоединения

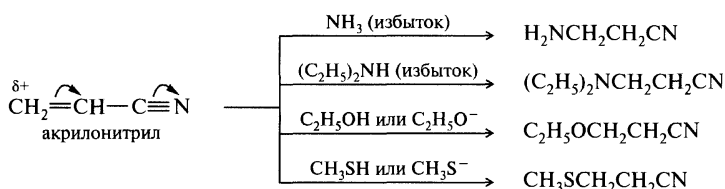
Наличие электроноакцепторного заместителя при двойной связи $C=C$ приводит к дефициту электронной плотности π -связи. Такие ненасыщенные соединения становятся восприимчивыми к атаке нуклеофильными реагентами:



где Z — электроноакцепторная группа: $-\text{C}\equiv\text{N}$; $-\text{C}\overset{\text{O}}{\parallel}_{\text{R}}$; $-\text{C}\overset{\text{O}}{\parallel}_{\text{NH}_2}$; $-\text{C}\overset{\text{O}}{\parallel}_{\text{OR}}$; $-\text{NO}_2$

Нуклеофил отдает свою пару электронов на образование связи с наиболее электронодефицитным атомом углерода двойной связи, в результате чего образуется карбанион. Отрицательный заряд в карбанионе стабилизируется электроноакцепторным влиянием заместителя. Реакция завершается присоединением положительной частицы, чаще всего это протон, который может быть перенесен к карбаниону как сильному основанию от молекулы растворителя.

Широко известным субстратом данного типа является акрилонитрил. Реакцию нуклеофильного присоединения к акрилонитрилу называют *цианоэтированием* (поскольку ее можно рассматривать как введение цианоэтильной группы в молекулу нуклеофила). Ниже представлены некоторые примеры подобных реакций:

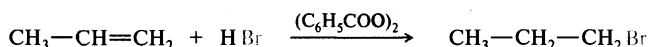


Препаративное значение этих реакций состоит в том, что цианогруппа легко может быть модифицирована. В результате гидролиза цианогруппа сначала превращается в амидную, а затем в карбоксильную группу, а при восстановлении — в группу CH_2NH_2 .

8.4.3. Реакции радикального присоединения

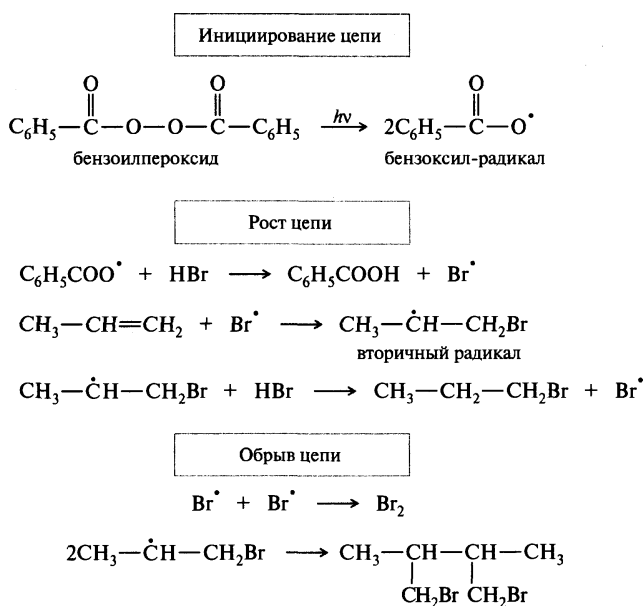
Свободные радикалы являются электронодефицитными частицами. Они могут атаковать π -электроны двойной связи и присоединяться к ней. При этом возникает новый радикал. Этот новый радикал может оторвать атом водорода или другой атом от какой-либо молекулы, и тогда реакция присоединения завершится. Возникший радикал может также присоединяться к следующей молекуле алкена и далее с образованием цепей различной длины. Эти реакции лежат в основе радикальной полимеризации. С целью предотвращения образования полимеров алкен берут в недостатке.

Радикал, начинающий реакцию присоединения к двойной связи, может генерироваться из другого источника. Хорошими инициаторами цепных реакций служат пероксиды, содержащие лабильный фрагмент —О—О—. Например, в присутствии пероксида бензоила бромоводород на свету присоединяется к пропену с образованием 1-бромпропана:



Обращает на себя внимание тот факт, что в данном случае бромоводород присоединяется против правила Марковникова. Такое аномальное направление реакции было названо *пероксидным эффектом*, открытым М. Харащем и Ф. Майо (1933). Установлено, что в отсутствие пероксидов и при наличии в реакционной смеси ингибиторов радикальных процессов (ловушек свободных радикалов, например, гидрохинона) присоединение HBr к алкенам происходит по правилу Марковникова, в присутствии пероксидов — против правила Марковникова.

Реакция радикального присоединения протекает как цепной процесс. Инициатор — пероксид бензоила — генерирует радикал брома. Атом брома атакует пропен с образованием алкильного радикала. Алкильный радикал реагирует с HBr, образуя конечный продукт с более прочной связью С—Н, а не с С—Br. Атом брома участвует в следующем цикле роста цепи. Обрыв цепи включает различные типы взаимодействия между радикальными частицами:

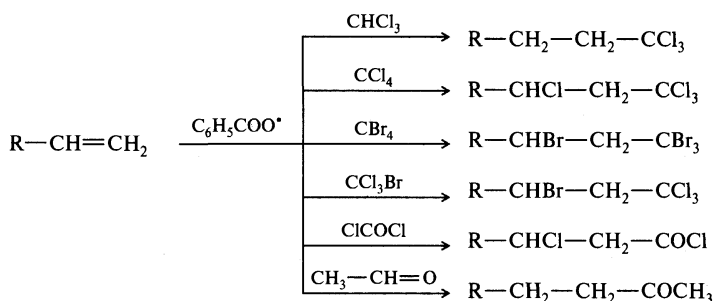


Интермедиатом в реакции радикального присоединения является свободный алкильный радикал. Направление присоединения определяется стабильностью алкильных радикалов, которая возрастает в следующем порядке: метильный < первичный < вторичный < третичный (см. 6.4.1).

Аномальное присоединение бромоводорода к пропену в условиях радикального механизма обусловлено большей стабильностью вторичного радикала

ла по сравнению с первичным, поэтому последний и не образуется на стадии роста цепи.

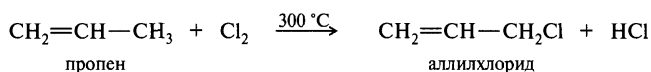
Хлороводород и иодоводород не присоединяются к алкенам по радикальному механизму. Однако существует ряд реагентов, которые в присутствии пероксидных инициаторов вступают с алкенами в реакцию радикального присоединения. Ниже приведены примеры таких реакций:



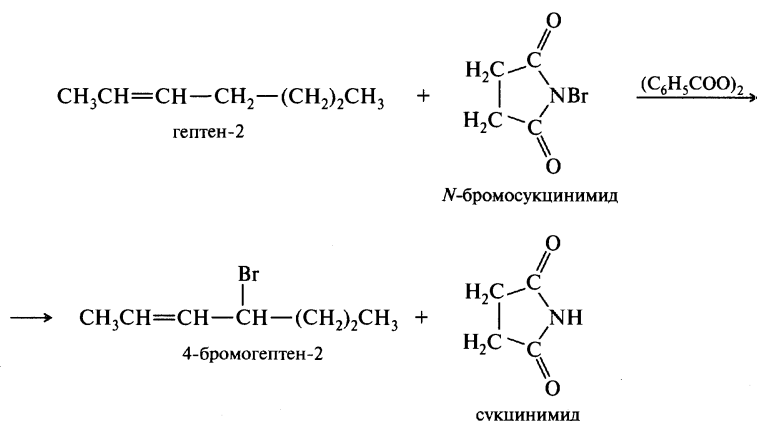
8.4.4. Реакции радикального аллильного замещения

В ненасыщенных соединениях наряду с двойной углерод-углеродной связью содержатся и алкильные группы. Как известно, для насыщенных углеводородов характерны реакции радикального замещения, например, галогенирование. В условиях, способствующих радикальным реакциям, можно осуществить замещение водорода на галоген в алкильной группе ненасыщенного соединения.

При высоких температурах пропен хлорируется с образованием продукта радикального замещения. Эта реакция осуществляется на одной из стадий промышленного синтеза глицерина из пропена (см. 14.3):

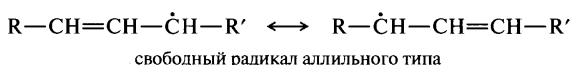


Удобным лабораторным реагентом для проведения радикального бромирования ненасыщенных соединений без присоединения брома по двойной связи является *N*-бромосукцинимид:



Этот реагент создает постоянную низкую концентрацию брома, который при фотолизе, термоллизе или радикальном иницировании образует радикалы брома. При низких концентрациях брома, недостаточных для присоединения, основной реакцией становится аллильное замещение.

В ненасыщенных соединениях наиболее легко замещаются атомы водорода в аллильном положении, т. е. у соседнего с двойной связью атома углерода. Очевидно, что двойная связь оказывает влияние на реакционную способность соседней алкильной группы. Отрыв водорода из аллильного положения ведет к образованию стабильного аллильного радикала. Стабилизация аллильного радикала обусловлена сопряжением с кратной связью (см. 2.2.1):

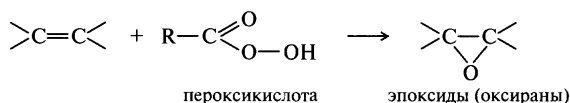


Аллильные радикалы образуются легче, чем алкильные. Для образования аллильного радикала из пропена требуется 322 кДж/моль энергии, тогда как для образования третичного радикала необходимо 381 кДж/моль. Таким образом, селективность реакции обусловлена стабильностью промежуточного радикала.

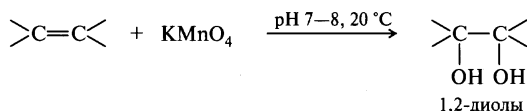
8.4.5. Окисление

Алкены легко окисляются многими окислителями. При мягком окислении разрывается π -связь, при глубоком — и π - и σ -связи. В результате образуются новые связи с кислородом. Возможными продуктами окисления алкенов в порядке увеличения степени окисления могут быть эпоксиды, вицинальные диолы, альдегиды, кетоны, карбоновые кислоты, диоксид углерода:

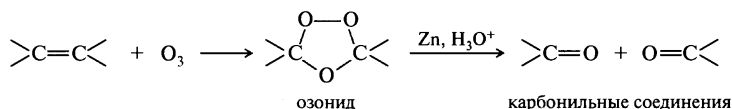
Эпоксидование



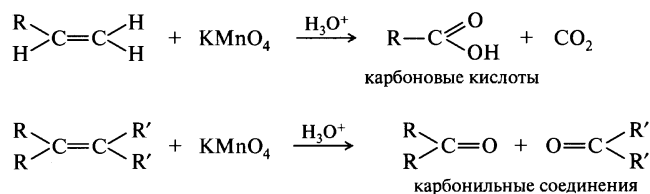
Гидроксилирование



Озонолиз

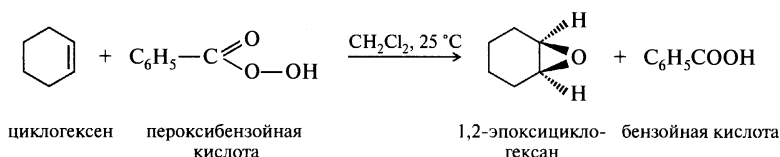


Жесткое окисление



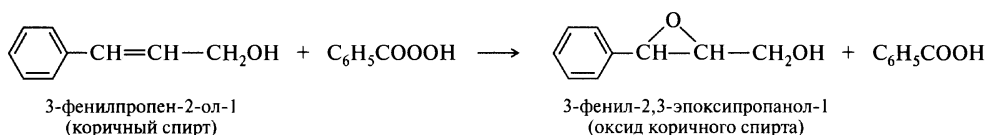
Эпоксидование. Окисление алкенов в эпоксиды (называемые также оксиранами, см. 16.5) в лабораторных условиях осуществляют под действием

пероксикислот — пероксибензойной, *m*-хлоропероксибензойной, пероксиуксусной, пероксимуравьиной:



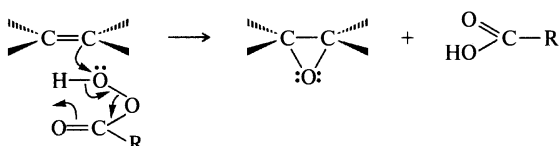
Во многих случаях эпоксиды можно выделить, используя инертные растворители (диэтиловый эфир, дихлорометан, хлороформ).

Реакция не затрагивает ароматическое кольцо и алкильные, гидроксильные, сложноэфирные группы:



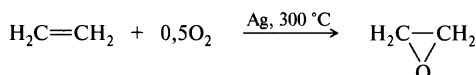
Однако аминогруппы могут взаимодействовать с реагентом.

Согласно одному из предложенных механизмов этой реакции, обе связи атома углерода с кислородом возникают одновременно. Эпоксид имеет ту же конфигурацию, что и алкен, т. е. *цис*-алкены образуют *цис*-эпоксиды, *транс*-алкены — *транс*-эпоксиды:



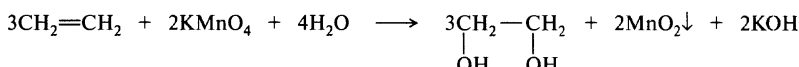
Электронодонорные заместители при двойной связи увеличивают, а электроноакцепторные замедляют реакцию эпоксидирования.

Важный в промышленном отношении этиленоксид получают каталитическим окислением этилена кислородом воздуха:



Эпоксиды содержат напряженный трехчленный цикл, который легко раскрывается при атаке нуклеофильными реагентами. Эпоксиды являются ценными промежуточными продуктами для синтеза многих биологически активных соединений и эпоксидных полимеров.

Гидроксилирование. Алкены легко окисляются раствором перманганата калия на холоду в нейтральной или слабощелочной среде. Эту реакцию используют как качественную пробу на ненасыщенность, т. е. на наличие двойных и тройных углерод-углеродных связей, поскольку в ходе реакции розово-фиолетовая окраска перманганат-иона исчезает и выпадает коричневый осадок оксида марганца(IV):



Реакция была открыта русским химиком Е. Е. Вагнером (1898) и называется мягким окислением по Вагнеру.

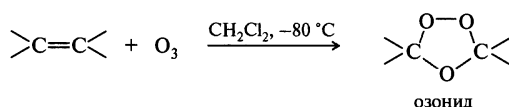
Гидроксирование под действием перманганат-иона протекает стереоселективно и приводит к *син*-присоединению двух гидроксильных групп. Предполагается, что реакция проходит через образование и гидролиз циклического интермедиата:



Аналогичная реакция окисления происходит с тетраоксидом осмия, который образует стабильные интермедиаты:



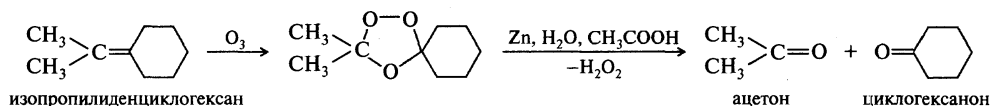
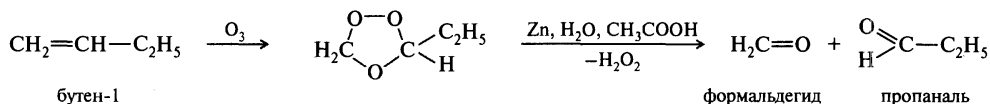
Озонолиз. Большинство алкенов даже при низких температурах окисляется озоном. При этом происходит расщепление π - и σ -связи бывшей кратной связи. Озон пропускают в раствор алкена в инертном растворителе — дихлорометане, тетрахлорометане. Образующиеся озониды можно выделить после упаривания растворителя:



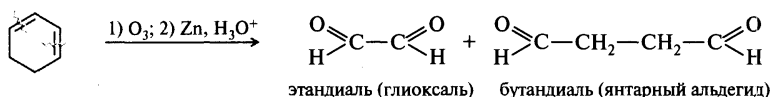
Обычно озониды не выделяют, к тому же многие из них взрывоопасны. Их разлагают водой либо в присутствии окислителя (окислительное расщепление), либо в присутствии восстановителя (восстановительное расщепление). При окислительном гидролизе образуются карбоновые кислоты и кетоны, при восстановительном — альдегиды и кетоны. И в том и в другом случае в продуктах реакции атом кислорода связан двойной связью с каждым из атомов углерода бывшей двойной углерод-углеродной связи.

На практике предпочитают пользоваться восстановительным гидролизом, в частности, действием цинка в уксусной кислоте. Цинк восстанавливает выделяющийся при гидролизе пероксид водорода и тем самым предохраняет альдегиды от дальнейшего окисления. Такой подход основан на том, что альдегиды и кетоны можно легко идентифицировать. Следовательно, озонолиз можно рассматривать как аналитический метод, дающий хорошую возможность установления положения двойных связей в алкенах.

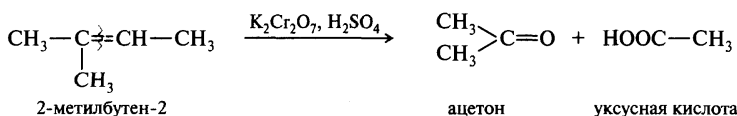
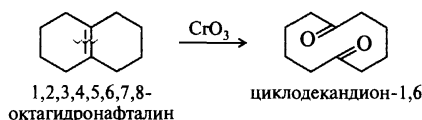
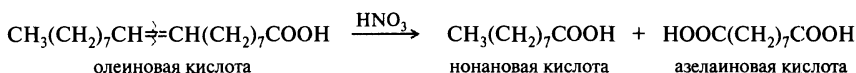
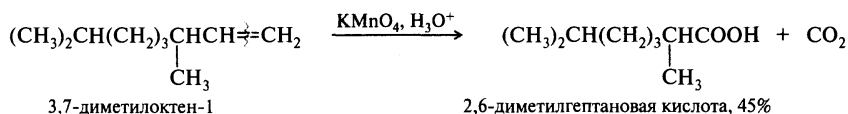
При наличии первичного атома углерода кратной связи при озонолизе получается формальдегид, вторичного — любой другой альдегид, третичного — кетон:



При использовании соединений, содержащих более одной двойной связи, как правило, расщепляются все двойные связи:

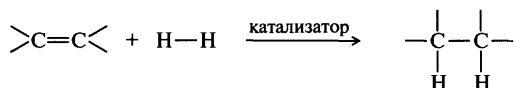


Жесткое окисление. Двойные углерод-углеродные связи расщепляются под действием сильных окислителей при нагревании (перманганат калия, дихромат калия в кислой среде, оксид хрома(VI), азотная кислота). При жестком окислении вместо альдегидов получаются карбоновые кислоты. Концевая метиленовая группа $\text{CH}_2=$ окисляется в CO_2 , третичные атомы углерода кратной связи окисляются в карбонильную группу $\text{C}=\text{O}$:



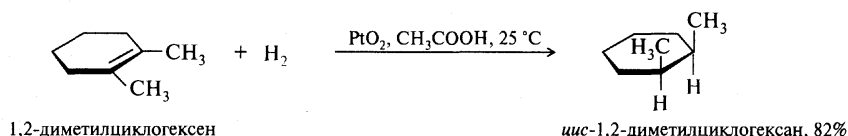
8.4.6. Восстановление

Реакцию гидрирования ненасыщенных соединений водородом можно рассматривать как реакцию восстановления. При этом атомы углерода кратной связи восстанавливаются, а молекулярный водород окисляется. Присоединение водорода к алкенам происходит только в присутствии катализаторов:

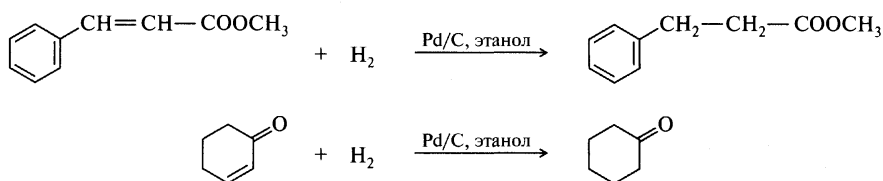


В качестве катализаторов применяют тонкоизмельченные металлы — платину, палладий, никель. Наиболее часто используются никель Ренея и катализатор Адамса. Никель Ренея получают обработкой никель-алюминиевого сплава гидроксидом натрия, в результате чего получают тонко измельченный никель, насыщенный водородом. Катализатор Адамса — это платиновая чернь, получаемая восстановлением оксида платины(IV) водородом непосредственно в процессе реакции. Палладий для увеличения поверхности наносят на инертный материал — уголь. Все эти катализаторы не растворяются в органических растворителях.

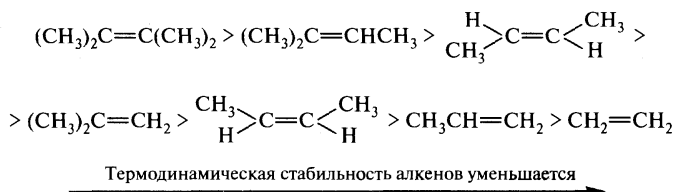
Водород и алкен адсорбируются на большой поверхности тонкоизмельченного металла, где и происходит реакция. Оба атома водорода присоединяются с одной стороны π -связи, т. е. процесс идет как *син*-присоединение:



Молекула ненасыщенного соединения может содержать другие функциональные группы, способные к восстановлению. Во многих случаях удается подобрать условия, при которых происходит селективное восстановление двойной связи. В приведенных ниже примерах восстановление не затрагивает бензольное кольцо и карбонильную группу:



Гидрирование является экзотермической реакцией. Значения теплот гидрирования дают ценную информацию об относительной устойчивости ненасыщенных соединений. На основании этих данных было установлено, что чем более замещенным является алкен, тем он термодинамически стабильнее:



8.5. Отдельные представители

Этилен $\text{CH}_2=\text{CH}_2$ — бесцветный газ со слабым запахом, малорастворимый в воде, растворим в спирте, хорошо растворим в диэтиловом эфире. При смешении с воздухом образует взрывоопасную смесь. Этилен является одним из важнейших алкенов, его производят в огромных количествах. Он широко используется для получения разнообразных органических соединений, таких

как галогенопроизводные, спирты (этанол, этиленгликоль), ацетальдегид, уксусная кислота, стирол и др. Многие вещества, получаемые на базе этилена, сами затем служат сырьем для дальнейших синтезов. Этилен служит исходным сырьем для производства полимеров (см. 11.5). Этилен применяют в качестве вещества, ускоряющего созревание овощей и фруктов.

Пропен (пропилен) $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}_2$ — бесцветный газ со слабым запахом. Чистый пропен получается при дегидрировании пропана. Широко используется как сырье для получения некоторых спиртов (пропанола-2, глицерина), ацетона, акрилонитрила, изопропилбензола и других ценных органических соединений. Полимеризацией пропилена получают полипропилен (см. 11.3).

Бутен-1, *цис*- и *транс*-бутены-2, изобутилен (2-метилпропен) — бесцветные газы, получаются при дегидрировании бутана (или соответственно изобутана), а также при перегонке нефти и из газов крекинга. Дегидрированием бутена-1 и изомерных бутенов-2 получают бутадиен-1,3 — исходное сырье для синтеза каучуков. Димеризацией изобутилена и последующим гидрированием получают изооктан, известный как стандарт моторного топлива с октановым числом 100. Добавка изооктана к бензиновой фракции нефти повышает октановое число бензина.

8.6. Спектральная идентификация

Материал по идентификации алкенов с помощью физико-химических методов будет обсужден совместно с другими ненасыщенными углеводородами — алкадиенами и алкинами (см. 10.6).

Глава 9

АЛКАДИЕНЫ

9.1. Общая характеристика

Алкадиенами называются ненасыщенные углеводороды, содержащие две двойные связи. Общая формула алкадиенов $\text{C}_n\text{H}_{2n-2}$.

Изомерия алкадиенов, подобно алкенам, обусловлена как строением углеродного скелета, так и положением двойных связей. В диенах большое влияние на реакционную способность оказывает взаимное расположение двойных связей. По этому признаку различают три типа диенов:

- $\text{C}=\text{C}=\text{C}$ — *кумулярованные* (1,2-диены), в молекулах которых двойные связи непосредственно примыкают друг к другу;
- $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{C}$ — *сопряженные*, в молекулах которых двойные связи разделены одной одинарной связью $\text{C}-\text{C}$;
- $\text{C}=\text{C}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}=\text{C}$, $n \geq 1$ — *изолированные*, в молекулах которых двойные связи разделены одним и более sp^3 -гибридизованными атомами углерода.

Изомерия диенов, обусловленная положением двойных связей, начинается с соединений, содержащих 4 атома углерода (бутадиен-1,2 и бутадиен-1,3). Здесь возможны только кумулированный или сопряженный тип. Начиная с C_5 , у диенов могут осуществляться все три типа расположения двойных связей.

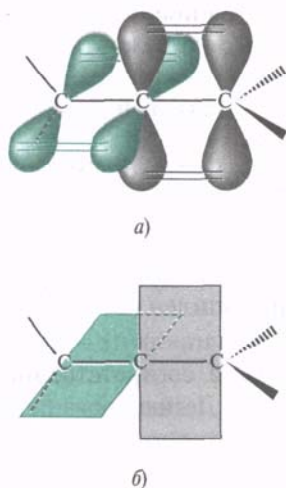
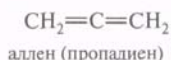
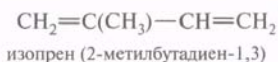


Рис. 9.1. Образование двух π -связей в кумулированных диенах:
а — перекрывание p -орбиталей; б — взаимно перпендикулярные плоскости π -связей

Правилами номенклатуры ИЮПАК сохранены тривиальные названия — изопрен и аллен:



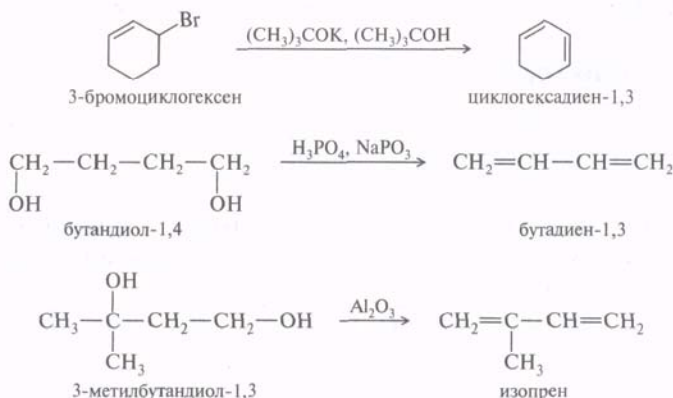
Строение кратных связей в изолированных диенах практически не отличается от обычных алкенов. В сопряженных диенах существует π, π -сопряженный фрагмент, электронное строение которого было подробно рассмотрено ранее на примере бутадиена-1,3 (см. 2.2.1 и рис. 2.9). В кумулированных диенах орбитали двух π -связей расположены во взаимно перпендикулярных плоскостях. Центральный атом углерода находится в состоянии sp -гибридизации (рис. 9.1).

Кумулированные диены менее стабильны, чем диены с сопряженными и изолированными кратными связями. При нагревании в щелочной среде они перегруппировываются в алкины.

Наибольшее практическое значение имеют сопряженные диены, и именно они будут рассмотрены в настоящей главе.

9.2. Способы получения сопряженных диенов

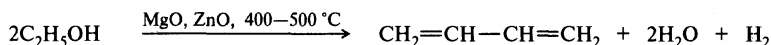
Для синтеза сопряженных диенов, как и для синтеза алкенов, широко используются реакции элиминирования — дегидрогалогенирование и дегидратация, что иллюстрируется приведенными ниже примерами:



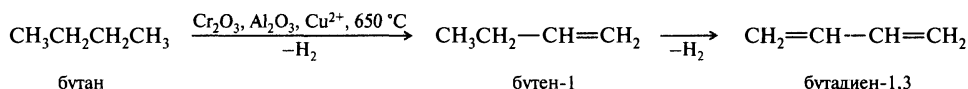
Бутадиен-1,3 и изопрен являются исходным сырьем для получения синтетических полимерных материалов, мировое производство которых составляет несколько миллионов тонн в год. Разработаны многочисленные способы промышленного синтеза этих диенов из доступного сырья.

Один из промышленных методов получения бутадиена-1,3 был предложен С. В. Лебедевым (1932). По способу Лебедева бутадиен-1,3 получается в результате одновременно протекающих процессов дегидратации и дегидрирова-

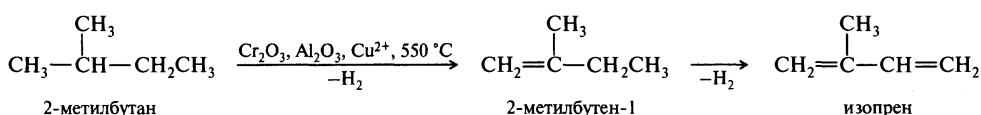
ния этанола на смешанных катализаторах. Выход конечного продукта в этом способе обычно невысокий.



Другой промышленный способ основан на ступенчатом дегидрировании бутана с использованием бутан-бутеновой фракции, получаемой при крекинге нефти:



Аналогичным способом получают изопрен из изопентан-изопентеновой фракции крекинга нефти:

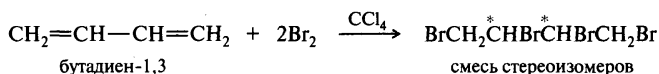


9.3. Химические свойства сопряженных диенов

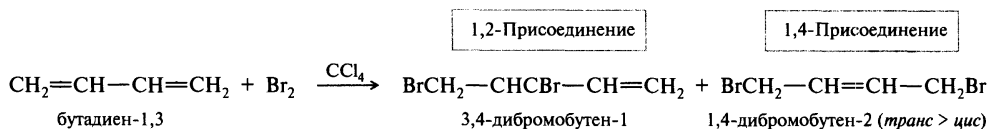
Для сопряженных диенов характерны реакции, протекающие по механизмам электрофильного (A_E) и радикального (A_R) присоединения. В этих реакциях сопряженные диены более реакционноспособны, чем диены с изолированными кратными связями. В зависимости от соотношения субстрат—реагент возможны реакции присоединения с разрывом одной или обеих кратных связей в молекуле диена. Наличие сопряженной системы π -электронов приводит к особенностям реакций присоединения.

9.3.1. Реакции электрофильного присоединения

Галогенирование. Присоединение к бутадиену-1,3 хлора или брома, взятых в избытке, приводит к получению тетрагалогенбутанов. При этом атомы С-2 и С-3 становятся асимметрическими. Стереохимическим результатом реакции является образование смеси стереоизомеров:



При взаимодействии бутадиена-1,3 с бромом или хлором в эквимольных количествах образуются продукты как 1,2-, так и 1,4-присоединения. Соотношение продуктов зависит от конкретных условий — температуры реакции, природы растворителя:

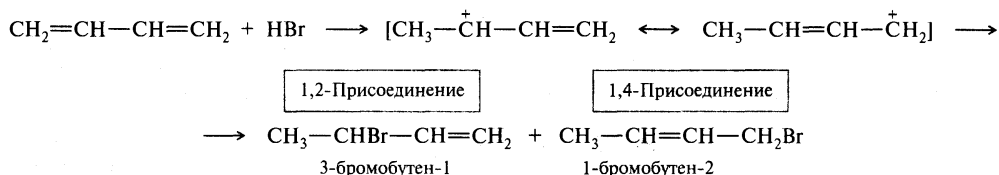


Реакция начинается с образования π -комплекса диена с бромом по одной двойной связи. Далее π -комплекс превращается не в циклический ион бромо-

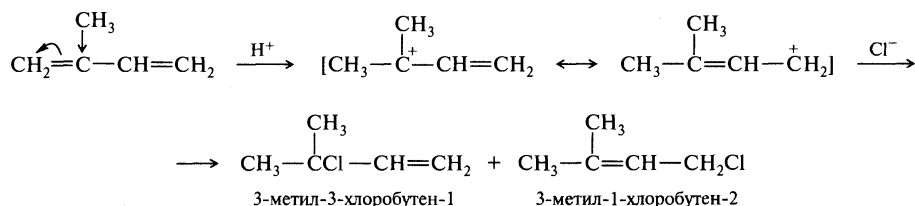
ния, как это было показано в случае алкенов (см. 8.4.1), а в более стабильный карбокатион аллильного типа (см. 2.2.1). В аллильном карбокатионе три атома углерода находятся в состоянии sp^2 -гибридизации. Положительный заряд распределен за счет p, π -сопряжения вакантной p -орбитали с π -электронами соседней двойной связи. Распределение положительного заряда можно отобразить граничными мезомерными структурами аллильного карбокатиона. Последующая атака мезомерного карбокатиона бромид-ионом приводит к образованию двух изомерных продуктов присоединения.



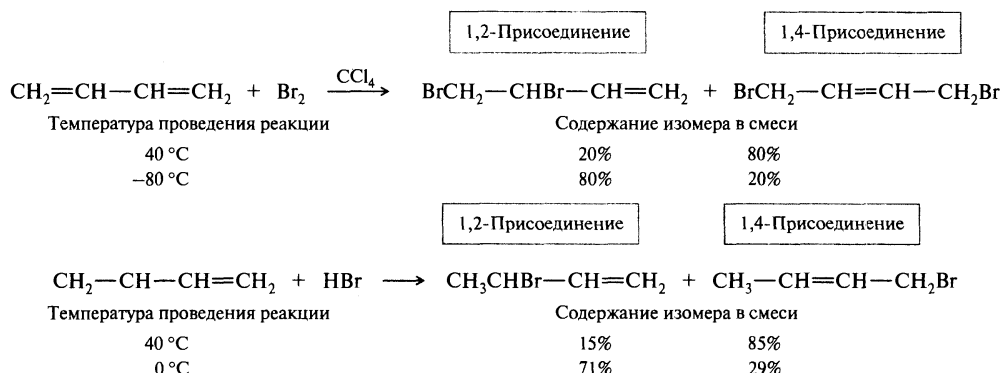
Гидрогалогенирование. Подобно галогенированию происходит взаимодействие сопряженных диенов с другими электрофильными реагентами. Присоединение бромоводорода или хлороводорода в эквимольном соотношении приводит к образованию продуктов 1,2- и 1,4-присоединения. Можно полагать, что реакция также протекает через образование мезомерного аллильного карбокатиона:



В результате присоединения галогеноводорода к несимметричному диену потенциально могут образоваться четыре вещества: два продукта 1,2- и два — 1,4-присоединения. Преимущественное направление присоединения будет определяться статическим и динамическим факторами. Так, при взаимодействии изопрена с электрофильными реагентами атака электрофила будет направлена преимущественно на атом С-1 (статический фактор), что приведет к образованию стабильного аллильного карбокатиона. Данный карбокатион можно представить двумя граничными структурами, одна из которых является третичным карбокатионом (динамический фактор). Далее в результате взаимодействия аллильного катиона с нуклеофилом образуются соответствующие продукты реакции:



Соотношение продуктов реакций присоединения брома и бромоводорода к бутадиену-1,3 в значительной степени зависит от температуры, при которой проводится реакция. При низких температурах преобладают продукты 1,2-присоединения, при более высоких — 1,4-присоединения:



Приведенные примеры являются частным случаем кинетически и термодинамически контролируемых реакций (см. 3.2). При проведении реакции в сравнительно мягких условиях получается изомер, скорость образования которого наибольшая (кинетически контролируемый продукт). В более жестких условиях получается изомер, образующийся медленнее, но более термодинамически устойчивый, т. е. осуществляется термодинамически контролируемая реакция.

Как видно из энергетической диаграммы реакций 1,2- и 1,4-присоединения (рис. 9.2), продукт 1,2-присоединения образуется быстрее, энергия активации этой реакции меньше, чем энергия активации реакции 1,4-присоединения. Однако продукт 1,4-присоединения более устойчив, его потенциальная энергия меньше потенциальной энергии 1,2-продукта. При повышении температуры продукт 1,2-присоединения диссоциирует, образуя аллильный карбокатион и бромид-ион. Энергии активации прямой и обратной реакций для этого продукта примерно одинаковы. Повышение температуры создает воз-

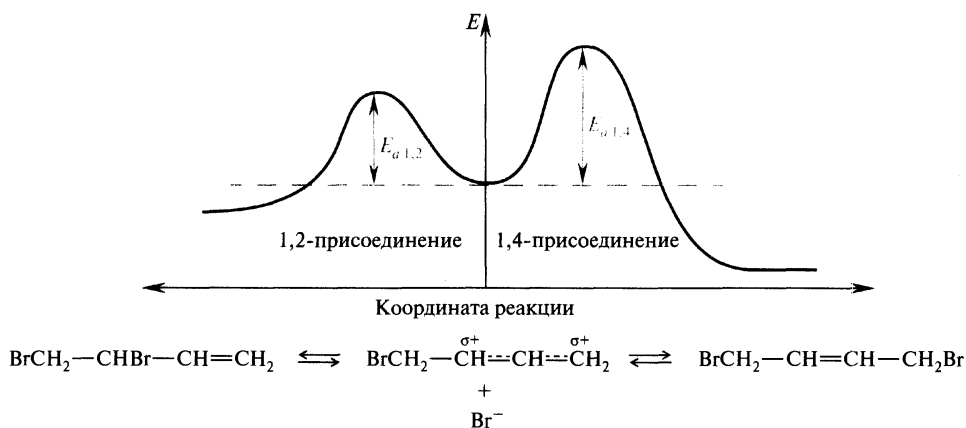
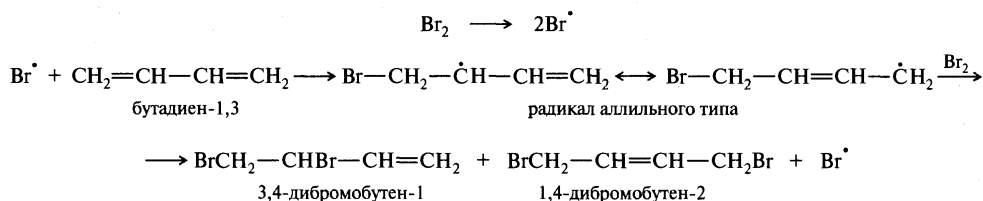


Рис. 9.2. Энергетическая диаграмма реакций 1,2- и 1,4-присоединения

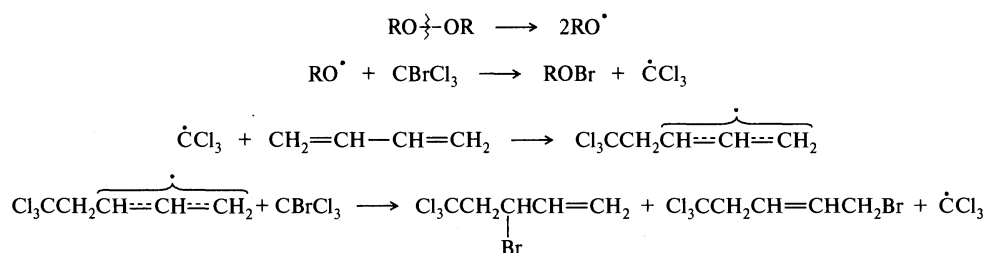
возможность преодоления энергетического барьера, необходимого для образования продукта 1,4-присоединения. Поскольку продукт 1,4-присоединения более устойчив, протекание реакции в обратном направлении требует больших энергетических затрат и осуществляется с трудом. По этой причине при повышенной температуре продукт 1,4-присоединения становится преобладающим.

9.3.2. Реакции радикального присоединения

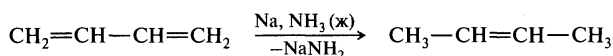
Сопряженные диены присоединяют не только электрофильные реагенты, но и свободные радикалы. Например, присоединение брома осуществляется и в условиях радикального процесса (нагревание или облучение УФ-светом). Радикальное присоединение также происходит в положения 1,2- и 1,4-диеновой системы. Направление присоединения и высокая реакционная способность сопряженных диенов в реакциях с радикальными реагентами обусловлены относительной стабильностью промежуточно образующегося аллильного радикала, в котором неспаренный электрон делокализован с участием π -связи (см. 2.2.1). Затем аллильный радикал атакует молекулу реагента, например брома, и отщепляет атом брома с образованием продукта реакции. Новый радикал брома будет продолжать цепь.



В присутствии пероксидов происходит радикальное присоединение бромоводорода, бромотрихлорометана CBrCl_3 . Пероксиды инициируют гомолитический разрыв связи в молекуле реагента. Образующиеся таким образом новые радикалы присоединяются к диенам. Эта последовательность реакций представлена на примере присоединения бромотрихлорометана к бутадиену-1,3:



Радикальное восстановление сопряженных диенов водородом в момент выделения (для чего используется натрий в жидком аммиаке или спирте) происходит по типу 1,4-присоединения:



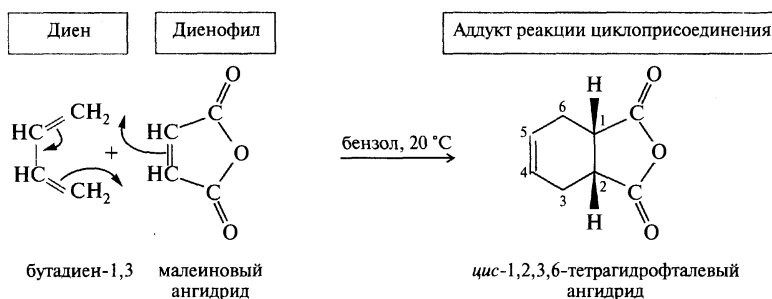
Алкены не восстанавливаются натрием в спиртовом растворе, поэтому дальнейшего восстановления диенов до алканов не происходит.

Примечательно, что при каталитическом гидрировании водородом на гетерогенных катализаторах алкадиены гидрируются в соответствующие алканы без стадии промежуточного образования алкенов.

9.3.3. Реакции циклоприсоединения

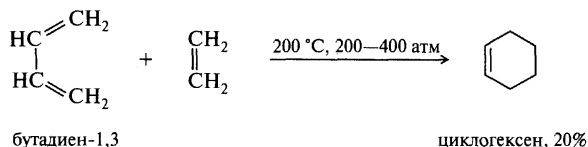
Сопряженным диенам свойственна еще одна важная в препаративном отношении реакция, в которую алкены не вступают. В реакции *диенового синтеза* (одно из названий этой реакции) участвуют два компонента — диен и ненасыщенное соединение, называемое *диенофилом*. При этом образуется замещенный шестичленный цикл. В процессе реакции система из четырех π -электронов взаимодействует с системой из двух π -электронов, поэтому такую реакцию называют $[4 + 2]$ -*циклоприсоединением*, и она представляет собой один из типов перициклических реакций (см. 3.1).

Классическим примером реакции циклоприсоединения служит взаимодействие бутадиена с малеиновым ангидридом:



Реакция диенового синтеза имеет большую синтетическую ценность для получения соединений, содержащих шестичленные циклы. Она протекает легко и с высокими выходами. За разработку этой интересной реакции немецкие химики О. Дильс и К. Альдер были удостоены Нобелевской премии (1950). По имени авторов эта реакция имеет еще одно название — *реакция Дильса — Альдера*.

Электронодонорные заместители в диене облегчают реакцию циклоприсоединения. Напротив, диенофил должен содержать электроноакцепторные заместители при кратной связи. Этилен и простые алкены представляют собой «плохие» диенофилы, взаимодействие с ними если и может осуществляться, то только в жестких условиях и с невысоким выходом:

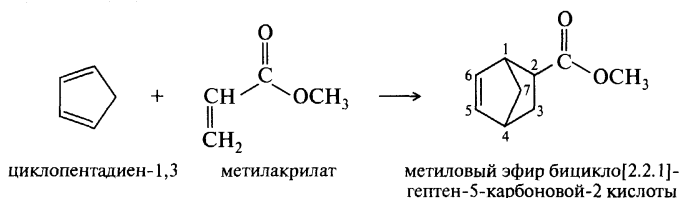


В качестве диенофилов, кроме упомянутого малеинового ангидрида, часто используются тетрацианоэтилен $(\text{NC})_2\text{C}=\text{C}(\text{CN})_2$, акролеин $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CHO}$, акриловая кислота $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{COOH}$ и ее производные — эфиры $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{COOR}$ и нитрил $\text{CH}_2=\text{CHCN}$, а также *n*-бензохинон.

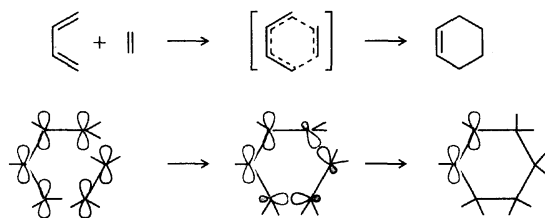
Тетрацианозтилен — чрезвычайно реакционноспособный диенофил, его взаимодействие с бутадиеном протекает на холоду, продукт реакции образуется с высоким выходом (94%):



Если в реакцию вступает циклический диен, то образуются производные бициклических углеводородов:



Реакция Дильса—Альдера протекает как согласованный процесс через циклическое переходное состояние. Ее механизм включает перераспределение шести электронов в шестичленном переходном состоянии. Атомы углерода двойной связи диенофила и атомы С-1 и С-4 диеновой системы регибридируются из sp^2 - в sp^3 -состояние. Атомы С-2 и С-3 диеновой системы сохраняют sp^2 -гибридизацию и образуют новую двойную связь. В переходном состоянии разрываются три π -связи, образуются две σ -связи и одна π -связь:

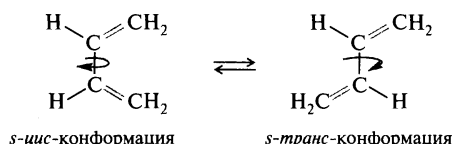


Поскольку σ -связи более стабильны, чем π -связь, реакция Дильса—Альдера, как правило, экзотермична.

Стереохимия реакции Дильса—Альдера. В согласованном процессе диенового синтеза диенофил должен одновременно взаимодействовать с обоими концами диена. Для этого необходимо, чтобы диен находился в определенной конформации.

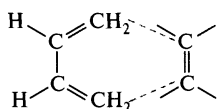
Связь между атомами С-2 и С-3 диеновой системы имеет в некоторой степени двоевязанный характер. Это приводит к тому, что свободное вращение вокруг такой связи затруднено и, следовательно, возможно существование двух конформеров, различающихся расположением двойных связей относительно одинарной связи. Такие геометрические формы молекулы диена называют *s-цис*- и *s-транс*-конформерами (символ *s* от англ. *single* — простой). Эти конформеры могут переходить друг в друга вследствие вращения вокруг фор-

мально простой связи. По энергетическому состоянию *s-транс*-форма на 11 кДж/моль стабильнее *s-цис*-формы:

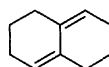
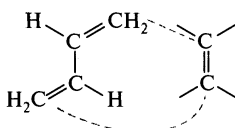


Необходимым условием для успешного осуществления реакции Дильса—Альдера является нахождение диена в *s-цис*-конформации (либо он должен иметь возможность принимать ее во время реакции). Диены, в которых *s-транс*-конформация закреплена [например, (I) и (II)], не вступают в реакцию циклоприсоединения:

Реакция осуществляется



Реакция не осуществляется

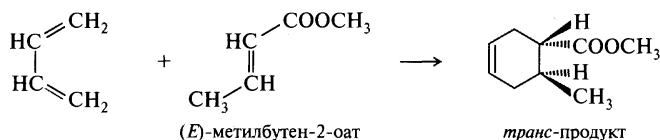
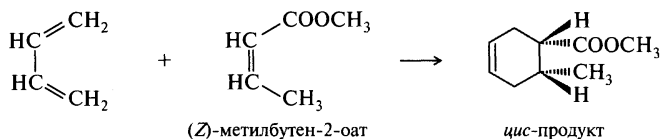


(I)



(II)

По отношению к диенофилу реакция Дильса—Альдера протекает как стереоспецифичное *син*-присоединение (*цис*-присоединение). Если диенофилом служит (*Z*)-алкен, то в конечном продукте сохранится *цис*-конфигурация заместителей. Если диенофил является (*E*)-алкеном, то заместители в продукте реакции будут находиться в *транс*-положении:

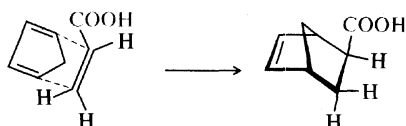


Для циклических диенов при образовании бициклической системы существует два возможных направления присоединения несимметричных диенофилов. При *эндо*-присоединении под кольцом должна оказаться та сторона молекулы алкена, которая имеет более объемистый заместитель, при *экзо*-присоединении — наоборот. В большинстве случаев происходит преимущественно *эндо*-присоединение:

эндо-Присоединение



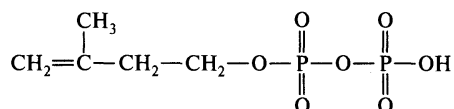
экзо-Присоединение



9.4. Отдельные представители

Бутадиен-1,3 $\text{CH}_2=\text{CHCH}=\text{CH}_2$ — бесцветный газ с характерным запахом (т. кип. $-4,4^\circ\text{C}$), может существовать в виде двух конформеров: *s-цис*- и *s-транс*-форм. В начале XX в. С. В. Лебедевым и его школой была показана возможность каталитической полимеризации бутадиена. Тем самым были заложены основы развития важнейшей отрасли промышленности — производства синтетических каучуков. Крупнотоннажное производство полибутадиенового каучука впервые в мире было осуществлено в нашей стране (1932).

Изопрен $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}_2$ — летучая жидкость (т. кип. $34,1^\circ\text{C}$) с приятным запахом. Изопреновый фрагмент часто встречается в структурах природных соединений, объединяемых общим названием *изопrenoиды*. Например, терпены, входящие в состав эфирных растительных масел, построены из связанных друг с другом изопреновых звеньев. Молекулы β -каротина, витамина А, холестерина также содержат изопреновые фрагменты. Натуральный каучук и гуттаперча представляют собой высокомолекулярные соединения, мономерным звеном которых является изопрен. Такие соединения образуются в процессе биосинтеза в растениях или животных организмах, по-видимому, из одного и того же исходного соединения — изопентенилдифосфата:



9.5. Спектральная идентификация

Сведения об идентификации диеновых соединений с помощью физико-химических методов изложены в гл. 10 (см. 10.6).

Глава 10

АЛКИНЫ

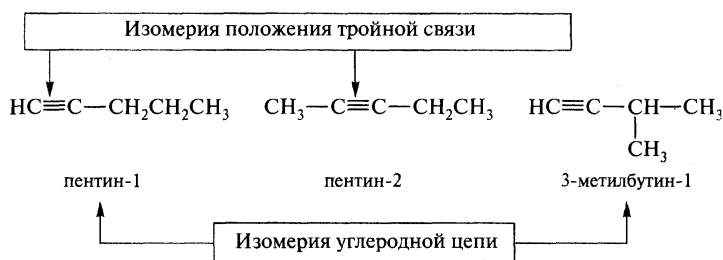
10.1. Общая характеристика

Алкинами называются ненасыщенные углеводороды, имеющие в своем составе тройную углерод-углеродную связь. Общая формула алкинов такая же, как для алкадиенов — $\text{C}_n\text{H}_{2n-2}$.

Простейший представитель ряда алкинов $\text{CH}\equiv\text{CH}$ имеет тривиальное название **ацетилен**, принятое номенклатурой ИЮПАК. Поэтому алкины часто называют ацетиленовыми углеводородами, и названия несложных по структуре углеводородов с тройной связью строят по принципу замещения атомов водорода в ацетилене на углеводородные радикалы, например, метилацетилен $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CH}$, винилацетилен $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{CH}$. Образованные же из ацетилена и его гомологов радикалы получают систематические названия: этинил $\text{CH}\equiv\text{C}-$, пропин-1-ил $\text{CH}_3-\text{C}\equiv\text{C}-$. Принципы систематической номенкла-

туры ненасыщенных углеводородов, содержащих наряду с тройной также и двойную связь, были изложены ранее (см. 1.3.1).

Структурная изомерия алкинов, как видно из приведенных ниже примеров, обусловлена строением углеродной цепи и положением в ней тройной связи:



Поскольку тройная связь образована *sp*-гибридизованными атомами углерода (линейная геометрия), то π -диастереомерия для алкинов, в отличие от алкенов, невозможна.

Электронное строение тройной связи было описано ранее (см. 2.1.1, рис. 2.6). Отличительной чертой тройной связи является высокая насыщенность межатомного пространства электронной плотностью. Это приводит к стягиванию положительно заряженных ядер и сближению атомов углерода. Энергия тройной связи составляет 814 кДж/моль, длина равна 0,120 нм, она короче двойной (0,134 нм) и одинарной (0,154 нм) связей.

10.2. Физические свойства

Первые представители ряда алкинов — ацетилен, пропин, бутин-1 — бесцветные газы, бутин-2 — жидкость с т. кип. 27,2 °С. Алкины с числом атомов углерода от C_4 до C_{16} — жидкости, начиная с C_{17} — кристаллические вещества. По сравнению с алканами и алкенами температуры кипения, плавления и относительная плотность у алкинов несколько выше.

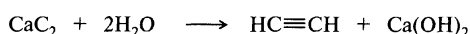
Алкины с концевой тройной связью обладают дипольным моментом большим, чем алкены с тем же числом атомов углерода (пропин 0,75 D, пропен 0,35 D), что свидетельствует о большей поляризации тройной связи под влиянием электронодонорных алкильных групп.

Алкины, подобно алканам и алкенам, нерастворимы в воде, но хорошо растворимы в малополярных органических растворителях — тетрахлорометане, бензоле, эфире.

10.3. Способы получения

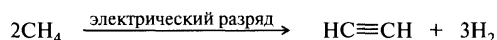
Особое место в ряду алкинов с позиции промышленной значимости занимает ацетилен, годовое производство которого в мире превышает 5 млн т. В связи с этим разработан ряд специфических методов синтеза ацетилена.

Гидролиз карбида кальция. Этим методом ацетилен впервые был получен Ф. Вёлером (1862). Карбидный синтез ацетилена используется в лабораторных целях и в промышленности:

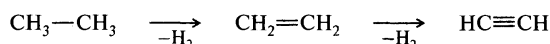


Однако способ сравнительно дорог ввиду больших энергозатрат на получение исходного карбида кальция.

Пиролиз углеводородов. Ацетилен получают из метана при высокой температуре (до 1500 °С). Время нагревания должно быть коротким, так как ацетилен при этой температуре способен разлагаться на углерод и водород:

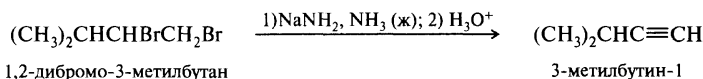
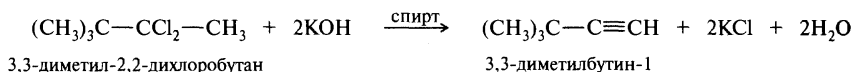


В дуговом способе пиролиза метан пропускают между электродами с временем контакта 0,1—0,01 с. При окислительном пиролизе смесь метана с кислородом пропускают через пламя горелки. Теплота, необходимая для эндотермической реакции, выделяется за счет сгорания части метана. Ацетилен получается также при пиролизе этана или этилена.

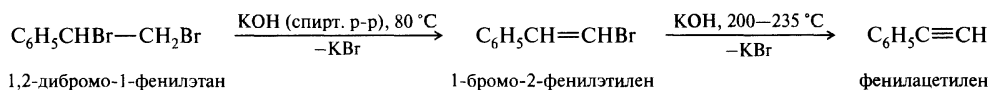


Получение гомологов ацетилена проводят другими способами, используя в качестве исходных веществ в основном галогенопроизводные углеводородов.

Реакции элиминирования дигалогенопроизводных. Исходные дигалогенозамещенные соединения должны содержать атомы галогена либо у двух соседних атомов углерода, либо у одного и того же атома углерода. Отщепление двух молекул галогеноводорода происходит под действием спиртового раствора щелочи или амида натрия в жидком аммиаке. Образующиеся под действием амида натрия алкилацетилениды затем подкисляют для их превращения в алкины:

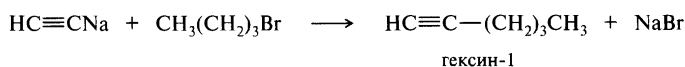


Реакция со спиртовым раствором гидроксида калия или натрия протекает в две стадии. На первой стадии в более мягких условиях образуются винилгалогениды, а затем на второй стадии в более жестких условиях образуются алкины:

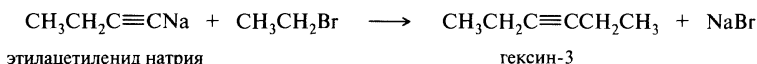


При этом для проведения второй стадии вместо раствора щелочи часто используется амид натрия как более сильное основание.

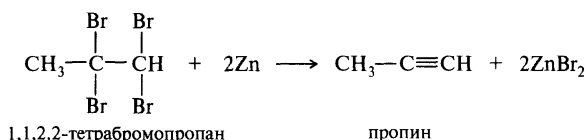
Реакция ацетиленидов с первичными галогеноалканами. При взаимодействии ацетиленида натрия с первичными бромо- или иодоалканами получают алкины с концевой тройной связью:



Алкины с неконцевой тройной связью получают из алкилацетиленидов аналогичным образом:



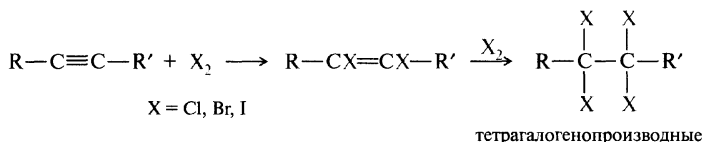
Реакции дегалогенирования тетрагалогенопроизводных. Этот способ имеет ограниченное применение, так как сами тетрагалогениды получаются, как правило, из алкинов. Однако эту реакцию можно использовать для «защиты» тройной связи. В этом случае по тройной связи присоединяют бром с образованием тетрабромпроизводного, проводят нужную реакцию с каким-либо другим реакционным центром молекулы, а затем регенерируют тройную связь, отщепляя бром цинком:



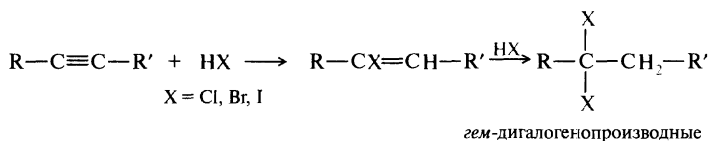
10.4. Химические свойства

Химические свойства алкинов определяются наличием в их молекулах тройной связи. Типичными реакциями алкинов, как и алкенов, являются реакции присоединения:

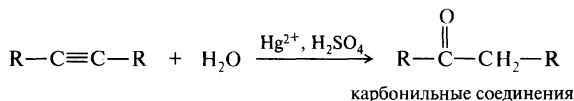
Присоединение галогенов



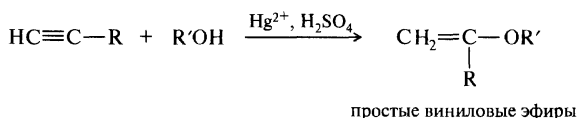
Присоединение галогеноводородов



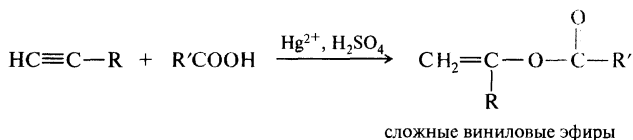
Присоединение воды



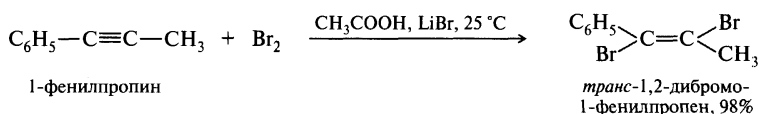
Присоединение спиртов



Присоединение карбоновых кислот

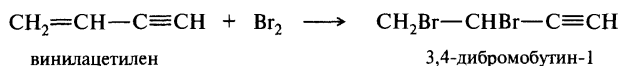


Реакцию присоединения галогенов можно останавливать на стадии получения дигалогенопроизводных при эквимольном соотношении взаимодействующих веществ и при низких температурах. Присутствие в реакционной среде бромида лития ведет к получению в качестве основного продукта реакции — *транс*-дибромопроизводного:

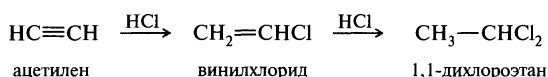


Присоединение галогенов к алкинам не обязательно происходит как *анти*-присоединение. В ряде случаев возможно и *анти*- и *син*-присоединение соответственно с образованием *транс*- и *цис*-галогенопроизводных.

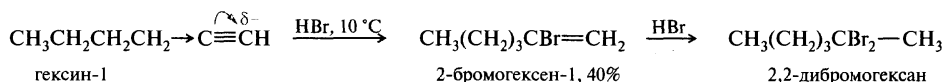
Поскольку тройная связь в реакциях с галогенами менее реакционноспособна, чем двойная, то становится возможным избирательное присоединение к двойной связи в присутствии тройной, что можно проиллюстрировать на примере взаимодействия брома с винилацетиленом:



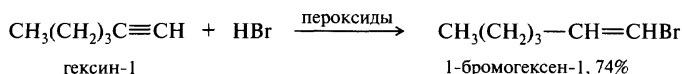
Присоединение галогеноводородов. Алкины способны присоединять любой из галогеноводородов. Реакция проходит в две стадии, из которых первая — присоединение к тройной связи — протекает труднее, вероятно, из-за меньшей способности тройной связи к взаимодействию с протоном. В результате двухстадийного присоединения галогеноводорода к ацетилену в продукте реакции оба атома галогена будут находиться у одного и того же атома углерода (*гем*-дигалогенопроизводные):



Присоединение галогеноводородов к гомологам ацетилена протекает по правилу Марковникова в соответствии с поляризацией тройной связи. Присоединение 2 моль галогеноводорода к тройной связи также приводит к образованию *гем*-дигалогенидов:

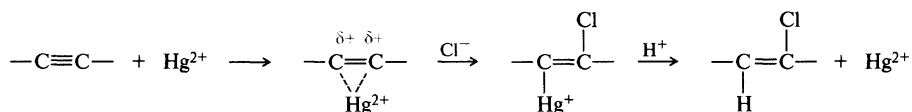


Следует отметить, что направление присоединения бромоводорода к алкинам, как и в случае алкенов, чувствительно к наличию в реакционной среде инициаторов радикальных реакций. В присутствии пероксидов происходит присоединение бромоводорода против правила Марковникова:

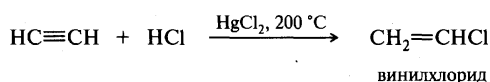


10.4.2. Реакции нуклеофильного присоединения

Присоединение хлороводорода к тройной связи значительно ускоряется в присутствии катализаторов — солей меди(I) или ртути(II). Предполагается, что тройная связь активируется путем образования π -комплекса с ионом металла и затем происходит нуклеофильное присоединение галогенид-иона к тройной связи:



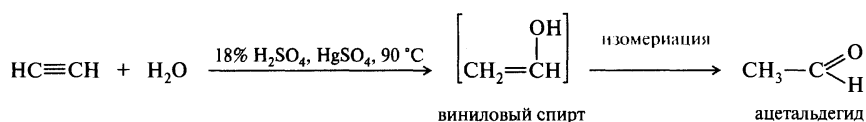
По описанному механизму происходит взаимодействие хлороводорода и ацетилена с образованием винилхлорида:



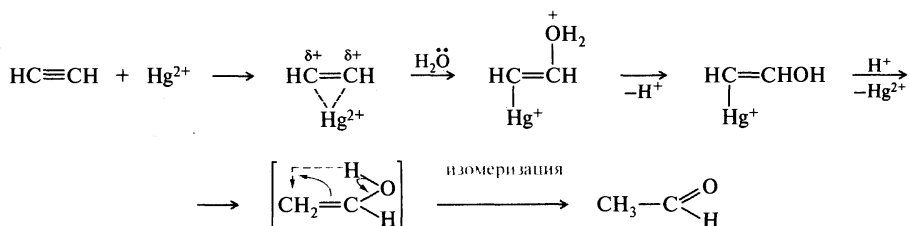
По аналогичному механизму алкины могут присоединять такие нуклеофильные реагенты, как вода, спирты, вторичные амины, анионы карбоновых кислот. При высоких температурах присоединение сильных нуклеофилов (алкоксид-ионов) возможно и к неактивированной ионом металла тройной связи.

Присоединение воды (гидратация). Присоединение воды к алкинам происходит в присутствии солей ртути(II) и сильных кислот. Это одна из важнейших реакций алкинов, в результате которой получаются карбонильные соединения. Реакция открыта русским химиком М. Г. Кучеровым (1881) и носит его имя.

При гидратации ацетилен по реакции Кучерова образуется ацетальдегид:

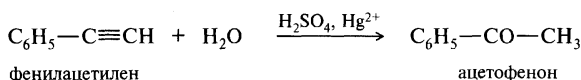
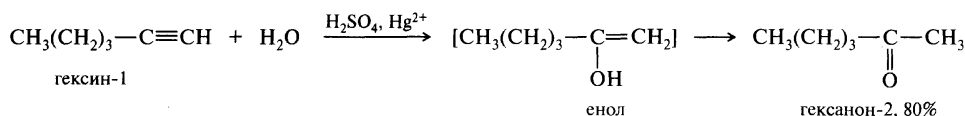


Нуклеофильное присоединение воды к тройной связи приводит сначала к образованию винилового спирта. В этом соединении гидроксильная группа находится у атома углерода двойной связи, поэтому такие соединения называют в общем виде *енолами*. Енолы неустойчивы, в момент образования они изомеризуются в более стабильные карбонильные соединения, в частности, виниловый спирт изомеризуется в ацетальдегид:

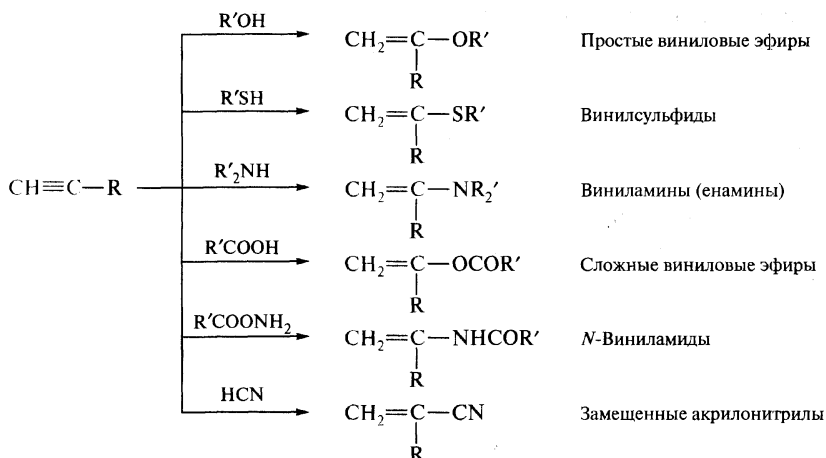


Эта закономерность называется **правилом Эльтекова (1887)** по имени русского химика А. П. Эльтекова.

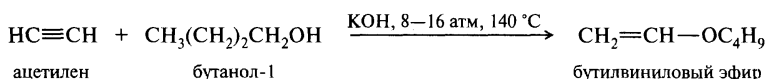
Образующиеся при гидратации гомологов ацетилена замещенные виниловые спирты изомеризуются в кетоны:



Винилирование. Общность реакций присоединения к тройной связи таких разнообразных реагентов, как спирты, фенолы, тиолы, вторичные амины, карбоновые кислоты, амиды, циановодородная кислота, состоит в том, что в результате реакции образуются винильные производные. На этом основании эти реакции называют *реакциями винилирования*:



Присоединение перечисленных реагентов к тройной связи осуществляется в присутствии катализаторов — солей ртути(II) и меди(I) по механизму нуклеофильного присоединения, описанному выше на примере гидратации ацетилена. Спирты и тиолы могут также присоединяться к ацетилену в присутствии твердого гидроксида калия под давлением (А. Е. Фаворский, М. Ф. Шостаковский, В. Реппе):

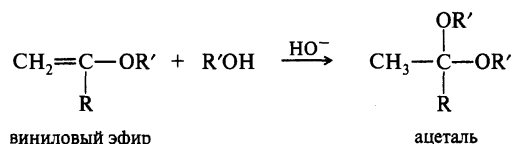


Образующийся при полимеризации бутилвинилового эфира полимер, известный под названием **винилин**, или **бальзам Шостаковского**, применяется в медицине как ранозаживляющее средство и средство от ожогов. По реакции винилирования получают и другие важные в промышленном отношении продукты, например, винилацетат $\text{CH}_2=\text{CHOCOSCH}_3$ и акрилонитрил

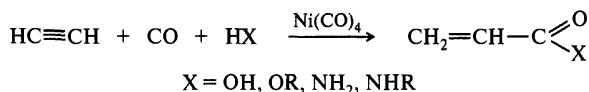
$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CN}$, используемые в качестве мономеров в соответствующих реакциях полимеризации (см. 11.1).

Продукты, получаемые реакцией винилирования, в отличие от виниловых спиртов, не претерпевают изомеризации, так как не имеют в своем составе гидроксильной группы, связанной с атомом углерода двойной связи, а значит, у них отсутствует подвижный протон, который бы обуславливал таутомерные превращения (см. 24.3.2).

Для получения винильных производных берется большой избыток алкина, иначе реакция может протекать дальше с разрывом двойной связи:

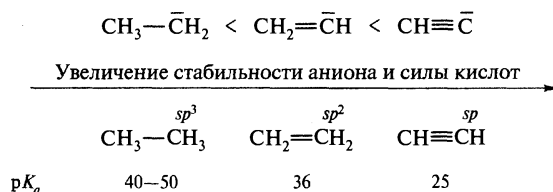


Карбонилирование. При взаимодействии ацетилена с оксидом углерода(II) и соединениями, имеющими в молекуле подвижный водород (вода, спирты, амины), образуются ценные в промышленном отношении продукты — акриловая кислота, ее сложные эфиры и амиды. Реакция протекает под давлением в присутствии тетракарбонила никеля:

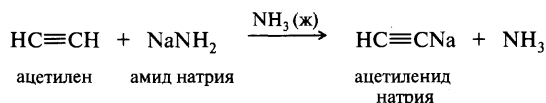


10.4.3. Кислотные свойства

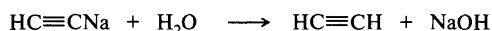
Алкины с концевой тройной связью проявляют слабые СН-кислотные свойства и способны отщеплять протон под действием достаточно сильных оснований. Этим они отличаются от алканов и алкенов, которые не реагируют ни со щелочными металлами, ни с их гидроксидами. Заметные СН-кислотные свойства алкинов обусловлены большей электроотрицательностью атома углерода в *sp*-гибридизованном состоянии (см. табл. 2.3) и, следовательно, большей стабильностью образующегося аниона:



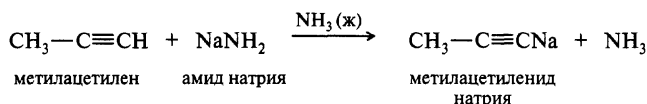
Ацетилен — более сильная кислота, чем аммиак ($\text{p}K_a$ 30), но более слабая, чем вода ($\text{p}K_a$ 15,7). При пропускании ацетилена в раствор амида натрия в жидком аммиаке выделяется более слабая кислота — аммиак — и образуется соль — ацетиленид натрия:



Ацетиленид натрия, как соль слабой кислоты и сильного основания, легко гидролизуется водой:



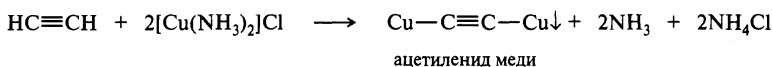
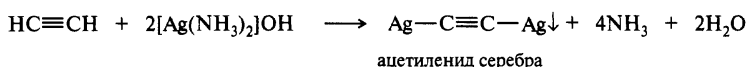
Гомологи ацетиленов с концевой тройной связью проявляют СН-кислотные свойства (но не дисамещенные ацетилены). При этом образуются моноалкилацетилениды:



С магниорганическими соединениями алкины образуют производные по СН-кислотному центру (реактив Июича), широко применяемые в органических синтезах:

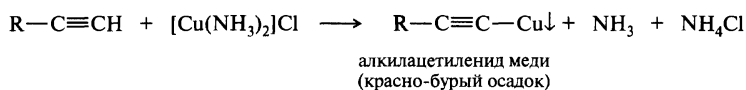


При пропускании ацетиленов через аммиачный раствор оксида серебра или хлорида меди(І) легко образуются ацетилениды серебра и меди, которые выпадают из раствора в осадок:



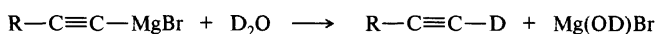
Ацетиленид серебра — белый осадок, становящийся со временем серым; ацетиленид меди — осадок красно-бурого цвета.

Реакции образования ацетиленидов серебра и меди используют для идентификации алкинов с концевой тройной связью (качественные реакции на концевую тройную связь).

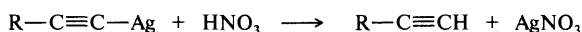


В ацетиленидах связь углерод—металл в зависимости от природы металла имеет различную полярность. Можно считать, что в ацетиленидах щелочных металлов связь ионная, в магниорганических производных алкинов — сильнополярная ковалентная, а в ацетиленидах серебра и меди — малополярная ковалентная.

Ацетилениды натрия и калия бурно реагируют с водой с высвобождением соответствующего алкина. Разложение ацетиленовых магниорганических соединений в присутствии D_2O используется для введения в молекулу алкина дейтерия с целью получения меченых соединений:



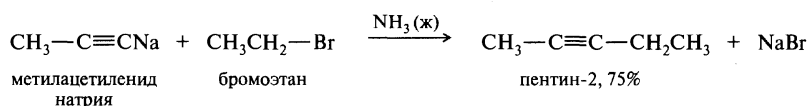
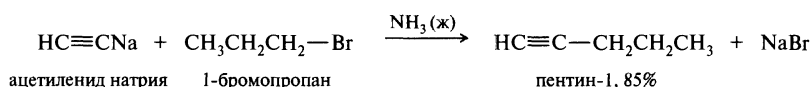
В сухом состоянии ацетилениды тяжелых металлов чувствительны к удару и легко взрываются, легко разлагаются при действии сильных кислот. Часто их разлагают, пока они еще влажные, путем нагревания с азотной кислотой:



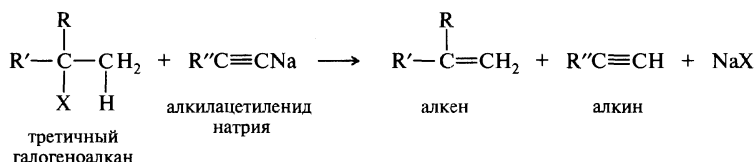
Реакции образования ацетиленидов с последующим их разложением можно использовать для выделения алкинов из смесей с другими углеводородами.

Реакции ацетиленидов натрия с галогеноалканами. Ацетиленид-ионы вступают с галогеноалканами в реакции нуклеофильного замещения как нуклеофильные реагенты (см. 13.4.1) и элиминирования как основные реагенты (см. 13.4).

В качестве нуклеофильных реагентов ацетилениды натрия взаимодействуют с первичными бром- или иодоалканами с образованием алкинов более сложного строения:

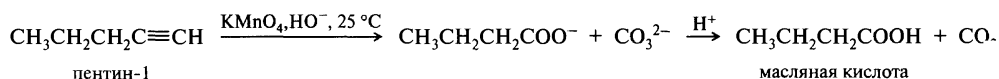
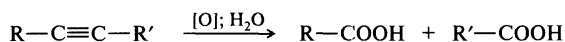


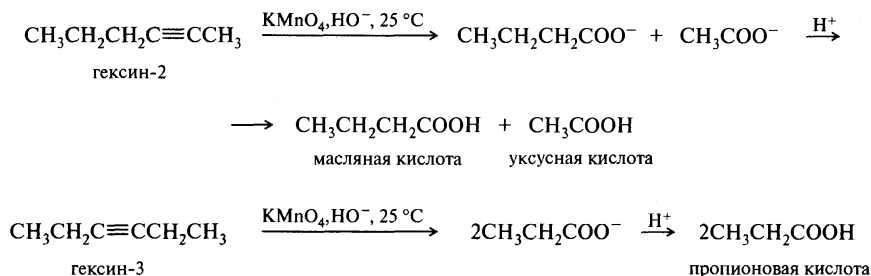
Будучи сопряженными основаниями слабых кислот (алкинов), ацетиленид-ионы проявляют свойства очень сильных оснований. При взаимодействии ацетиленидов натрия с третичными и, в меньшей степени, вторичными галогеноалканами ацетиленид-ион отщепляет протон от β -атома углерода, направляя реакцию по пути элиминирования, в данном случае — дегидрогалогенирования:



10.4.4. Реакции окисления и восстановления

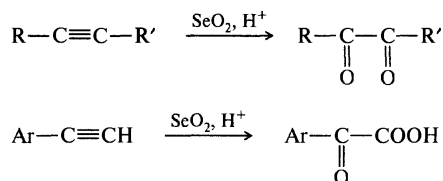
Алкины легко окисляются различными окислителями — перманганатом калия в кислой или щелочной среде, дихроматом калия в кислой среде, озоном. При окислении тройная связь разрывается и продуктами окисления являются карбоновые кислоты. Первичный атом углерода в алкинах с концевой тройной связью окисляется в диоксид углерода.



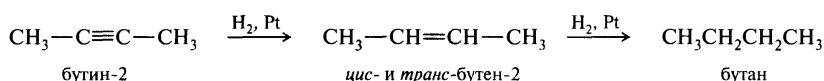


Поскольку при окислении алкинов раствор перманганата калия обесцвечивается, то эта реакция служит качественной пробой на ненасыщенность.

Аналогичным образом происходит расщепление тройной связи при действии хромовой смеси или озона. В отдельных случаях, применяя такие окислители, как диоксид селена SeO_2 в присутствии серной кислоты или перманганат калия в нейтральной среде, удастся получить продукты частичного окисления алкенов, например, α -дикетоны или α -кетоникислоты:



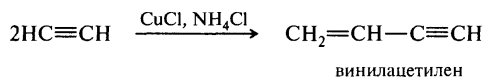
Восстановление (каталитическое гидрирование) алкинов протекает в две стадии: сначала с образованием алкенов, а затем алканов. Тройная связь гидрируется быстрее, чем двойная связь. Подобрав соответствующие условия, можно остановить реакцию на первой стадии. Присоединение водорода происходит нестереоселективно, и промежуточно образуются *цис*- и *транс*-алкены:



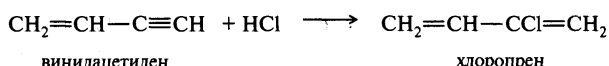
Используя более селективные реагенты и специальные условия, можно осуществить стереоселективное восстановление алкенов и получить алкены *цис*- или *транс*-конфигурации. *транс*-Алкены предпочтительно образуются при восстановлении алкинов литием или натрием в жидком аммиаке или этиламина. Гидрирование алкинов над катализатором Линдлара (приготовленный специальным образом палладий) или восстановление гидридом диизобутилалюминия приводит к получению *цис*-алкенов (см. 8.3).

10.4.5. Димеризация. Циклоолигомеризация

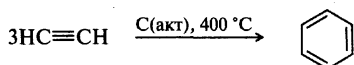
В присутствии хлорида меди(I) и хлорида аммония ацетилен линейно димеризуется в винилацетилен, имеющий важное промышленное значение:



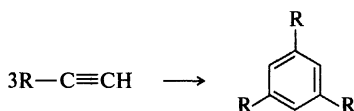
Путем присоединения хлороводорода к винилацетилену по тройной связи получают хлоропрен, продуктом полимеризации которого является хлоропреновый каучук (см. 11.2).



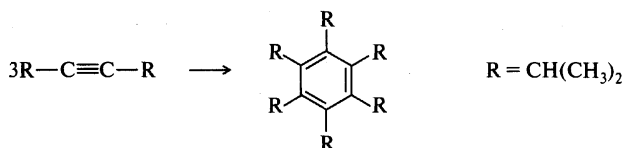
Ацетилен и его гомологи вступают также в реакции *циклоолигомеризации*. В результате циклотримеризации ацетилена образуется бензол. Эта реакция была открыта М. Бертло (1866), который получил бензол с небольшим выходом при длительном нагревании ацетилена при 500–600 °С. Н. Д. Зелинский и Б. А. Казанский (1922), используя в качестве катализатора активированный уголь, увеличили выход бензола:



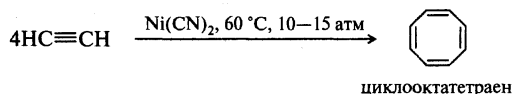
Еще лучшие результаты были получены при использовании металлоорганических катализаторов. Гомологи ацетилена в присутствии металлоорганических катализаторов (соединений Cr, Ni, Co) превращаются в соответствующие производные бензола:



Интересный пример реакции циклотримеризации — получение стерически затрудненных гомологов бензола. Тримеризацией диизопропилацетилена в присутствии $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ или $\text{Hg}[\text{Co}_2(\text{CO})_4]_2$ получен неизвестный ранее гексаизопропилбензол:



Другой интересный пример реакции циклоолигомеризации — тетрамеризация ацетилена в циклооктатетраен (В. Реппе, 1949):

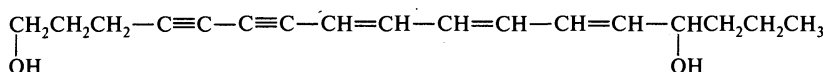


10.5. Отдельные представители

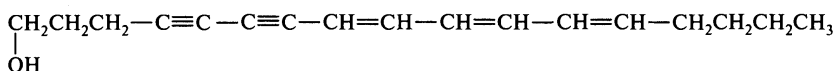
Ацетилен $\text{CH}\equiv\text{CH}$ — газ (т. кип. $-84\text{ }^\circ\text{C}$), без цвета и запаха, малорастворим в воде и спирте и хорошо растворим в ацетоне. В виде ацетонового раствора его хранят в стальных баллонах, заполненных каким-либо инертным пористым материалом. Получаемый из карбида кальция ацетилен содержит незначительные примеси аммиака, фосфина, арсина, винилацетилена, диацетилена, которые придают ему неприятный запах. Смеси ацетилена с воздухом взрывоопасны.

Ацетилен имеет важное значение в промышленности. Его применение многообразно. При горении ацетилена в кислороде выделяется большое количество теплоты и температура пламени достигает 3000 °С, что используется для резки и сварки металлов. Ацетилен является исходным продуктом для многих химических производств — ацетальдегида, уксусной кислоты, этилена, хлоруксусной и трихлоруксусной кислот, винилхлорида, трихлорэтилена, тетра-хлорэтилена, винилацетилена, полимеров и каучуков.

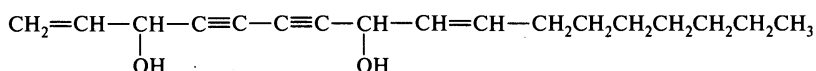
Природные полиины обнаружены в растениях семейства сложноцветных, зонтичных, грибах Basidiomycetes. Полиины содержат от двух до пяти углерод-углеродных тройных связей, сопряженных друг с другом или с двойными связями. Природные соединения содержат различные функциональные группы (ОН, СООН, CONH₂ и др.). Из подземных органов вежа ядовитого (*Cicuta virosa* L.) выделены три полиина — **цикутотоксин**, **цикутол** и **фалькариндиол** (кафедра фармакогнозии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова):



цикутотоксин (гептадекатриен-8,10,12-диин-4,6-диол-1,14)



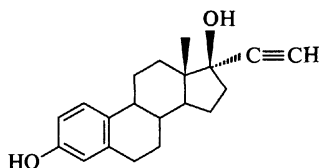
цикутол (гептадекатриен-8,10,12-диин-4,6-ол-1)



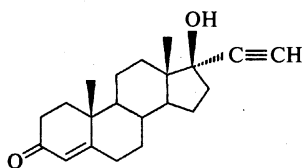
фалькариндиол (гептадекадиен-1,9-диин-4,6-диол-3,8)

Два из них — цикутотоксин и цикутол — высокотоксичные вещества, обуславливающие ядовитое действие вежа. В то же время фалькариндиол малотоксичен. Он обладает высокой антимикробной активностью, что делает перспективной возможность создания на его основе препарата антимикробного действия.

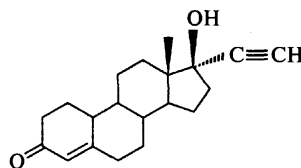
Тройная связь встречается в структурах некоторых лекарственных веществ стероидной природы:



этинилэстрадиол



прегнин



норэтистерон

10.6. Спектральная идентификация ненасыщенных алифатических углеводов

Масс-спектрометрия. Интенсивность пика молекулярного иона в масс-спектрах алкенов выше, чем в алканах. Положение кратной связи в молекуле по масс-спектру не устанавливают вследствие ее возможной миграции в про-

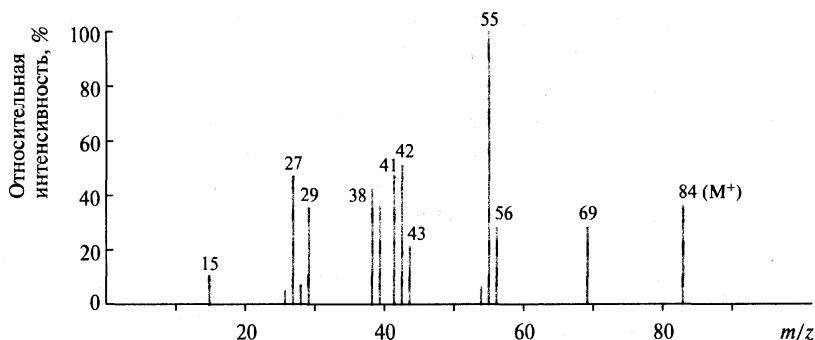
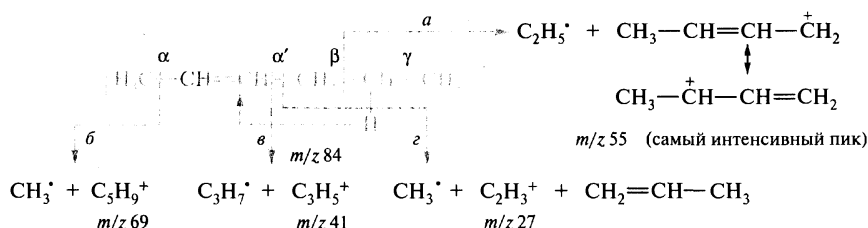


Рис. 10.1. Масс-спектр гексена-2

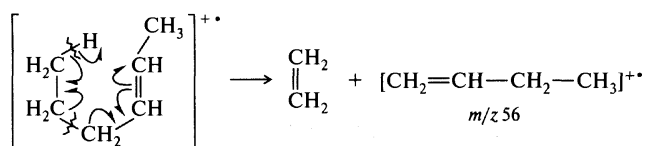
цессе распада молекулярного иона. В качестве примера приведен масс-спектр гексена-2 (рис. 10.1), фрагментация которого дана ниже:



Наиболее характерным процессом распада молекулярного иона алкенов является разрыв β -связи (по отношению к кратной связи) с образованием стабильных катионов аллильного типа (путь *a*). Другие процессы фрагментации включают разрыв α' -связи (путь *b*), α -связи (путь *v*) и одновременные разрывы α' -связи с отщеплением радикала $\text{CH}_3\cdot$ и α -связи, сопровождающиеся миграцией водорода от β -атома углерода к атому углерода кратной связи и отщеплением нейтральной молекулы пропена (путь *z*). В результате образуются фрагментные ионы алкеновой серии $\text{C}_n\text{H}_{2n-1}$ с m/z 27, 41, 55, 69 и др.

Распад молекулярного иона может сопровождаться одновременно протекающим процессом, называемым **перегруппировкой Мак-Лафферти**. Превращения такого типа требуют незначительной затраты энергии, так как их результатом является отщепление энергетически бедных нейтральных молекул и образование стабилизированных фрагментных ионов (заостренная с одного бока стрелка показывает смещение одного электрона):

Перегруппировка Мак-Лафферти



При обычно используемых в масс-спектрометрах энергиях пучка электронов 50—70 эВ масс-спектры *цис*- и *транс*-изомеров получаются практически идентичными. При меньших значениях энергии ионизации (~20 эВ) появляется возможность идентификации этих изомеров.

В масс-спектрах алкенов вследствие расщепления связей в насыщенном углеводородном фрагменте молекулы возможно также появление фрагментных ионов алкановой серии с m/z 15, 29, 43.

Для алкинов характерна серия фрагментных ионов $[C_nH_{2n-3}]^+$ с m/z 39, 53, 67 и т. д. Наиболее интенсивны пики ионов пропаргильного типа $R-C\equiv C-CR_2^+$, где $R = H$ или Alk .

ИК-спектроскопия. Характеристические групповые частоты соответствующих колебаний в алкенах и алкинах служат основой для обнаружения по ИК-спектру данных фрагментов в соединении.

В ИК-спектрах алкенов проявляются полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями связей $C-H$ и $C=C$. Положение полос поглощения связей, соответствующих данным колебаниям, определяется степенью замещения. Для группы $=CH_2$ валентное колебание ν_{C-H} проявляется в интервале частот $3060-3095\text{ см}^{-1}$; для ν_{CHR} — в области $3010-3040\text{ см}^{-1}$. Валентные колебания $C=C$ в алкенах дают полосы средней или малой интенсивности в области $1640-1680\text{ см}^{-1}$. Монозамещенные алкены (винильного типа) имеют полосы поглощения средней интенсивности около 1640 см^{-1} . Увеличение числа заместителей повышает частоту $\nu_{C=C}$ до $1660-1680\text{ см}^{-1}$ с уменьшением интенсивности. Для *транс*-изомера частота $\nu_{C=C}$ выше ($1670-1650\text{ см}^{-1}$), чем для *цис*-изомера ($1660-1650\text{ см}^{-1}$). В симметрично дзамещенных алкенах колебание $\nu_{C=C}$ в ИК-спектре не проявляется вследствие запрета по симметрии. Замещение водорода при кратной связи на фтор вызывает сдвиг полосы поглощения $\nu_{C=C}$ в сторону больших частот; хлор, бром и иод обуславливают противоположный эффект.

Полосы внеплоскостных деформационных колебаний, проявляющиеся в области $1000-650\text{ см}^{-1}$, являются характеристичными и достаточно интенсивными. Поглощение при $970-950\text{ см}^{-1}$ типично для *E*-диастереомеров, около

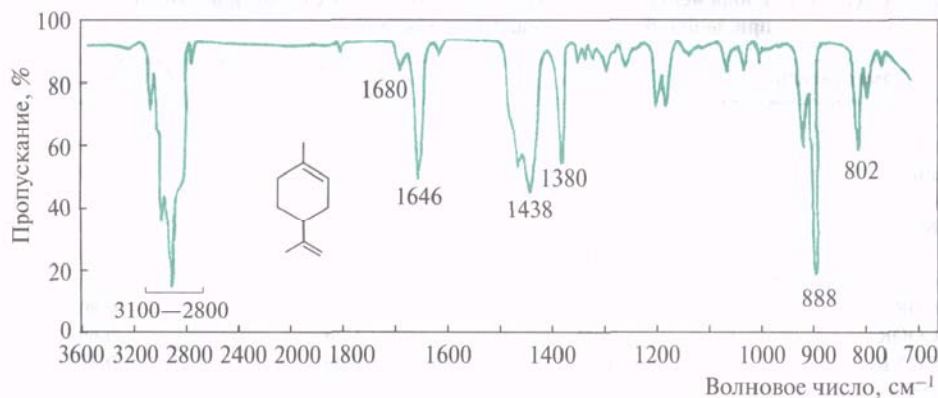


Рис. 10.2. ИК-спектр (+)-лимонена (жидкая пленка):

валентные колебания: ν_{C-H} 3060 и 3010 см^{-1} ; $\nu_{as C-H}$ и $\nu_{s C-H}$ в CH_3 2970 и 2870 см^{-1} ; $\nu_{as C-H}$ и $\nu_{s C-H}$ в CH_2 2925 и 2855 см^{-1} ; $\nu_{C=C}$ тризамещенной связи в цикле 1680 см^{-1} ; $\nu_{C=C}$ концевой связи 1646 см^{-1} ;

деформационные колебания: δ_{CH_3} и δ_{CH_2} 1438 и 1380 см^{-1} ; δ_{CH_2} (внеплоскостные) относительно плоскости концевой двойной связи 888 см^{-1} ; δ_{CH} (внеплоскостные) относительно двойной связи в цикле 802 см^{-1}

890 см^{-1} — для концевой винильной группы $\text{RCH}=\text{CH}_2$, 910 и 990 см^{-1} — для $\text{R}_2\text{C}=\text{CH}_2$, 730—650 см^{-1} — для *Z*-диастереомеров.

Отнесение полос поглощения к соответствующим колебаниям показано на примере моноциклического терпена — лимонена (рис. 10.2).

В ИК-спектрах алкинов наличие тройной связи обнаруживается по появлению полос поглощения $\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$ в области 2100—2300 см^{-1} и полос поглощения $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ концевой тройной связи в области 3200—3300 см^{-1} . В ацетилене и его симметричных гомологах колебание тройной связи в ИК-спектре не проявляется. Интенсивность полосы тройной связи наибольшая при ее концевом расположении и слабая в дизамещенных алкинах.

В ИК-спектрах сопряженных диенов и полиенов могут наблюдаться несколько полос поглощения в области 1600—1650 см^{-1} . Число полос может быть равно числу сопряженных двойных связей, однако полосы могут сливаться в одну широкую.

При сопряжении двойных связей с ароматическим кольцом смещение полосы $\text{C}=\text{C}$ меньше, чем при сопряжении в полиенах.

Спектроскопия ПМР. В алкенах винильные протоны резонируют в более слабом поле по сравнению с протонами алкильных групп. Химические сдвиги винильных протонов в спектрах ПМР обычно попадают в область 4,5—6,5 м. д. Химические сдвиги протонов при двойной связи замещенных алкенов можно рассчитать по уравнению

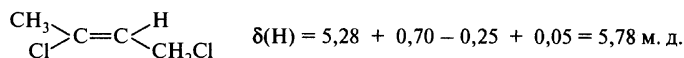
$$\begin{array}{c} \text{цис} \quad \text{R} \\ \text{транс} \quad \text{R} \end{array} > \text{C}=\text{C} < \begin{array}{c} \text{H}_\text{X} \\ \text{R} \quad \text{гем} \end{array} \quad \delta(\text{H}_\text{X}) = 5,28 + A(\text{гем}) + A(\text{цис}) + A(\text{транс}),$$

где A — инкременты соответствующих структурных фрагментов R в формуле алкена (табл. 10.1).

Т а б л и ц а 10.1. Инкременты A , для вычисления химических сдвигов протонов при двойной связи замещенных алкенов

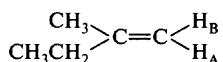
Заместитель	$A(\text{гем})$, м. д.	$A(\text{цис})$, м. д.	$A(\text{транс})$, м. д.
H	0	0	0
Алкил	0,50	−0,25	−0,30
Фенил	1,35	0,4	−0,10
—Cl	1,00	0,20	0,05
—Br	1,05	0,40	0,55
—I	1,30	0,70	0,60
—CH ₂ X, где X = F, Cl, Br	0,70	0,11	−0,04
—COR	1,10	1,15	0,80
—COOR	0,90	1,20	0,60
—CONR ₂	1,40	0,90	0,35
—OR	1,15	−1,05	−1,30
—OCOR	2,10	−0,40	−0,65
—NR ₂	0,70	−1,20	−1,30
—SR	1,00	−0,25	−0,05
—SO ₂ R	1,60	1,15	0,95
—C=C—	1,00	−0,05	−0,30
—C≡C—	0,50	0,35	0,10
—C≡N	0,25	0,80	0,60

Например, для *Z*-изомера 1,3-дихлорбутена-2 можно предсказать значение химического сдвига протона при двойной связи:



Вычисленное по этому уравнению значение химического сдвига каждого из винильных протонов 2-метилбутена-1 составляет $5,28 - 0,25 - 0,30 = 4,73$ м. д. Спектр ПМР 2-метилбутена-1 приведен на рис. 10.3. При низком разрешении спектра (нижняя часть рисунка представляет собой спектр, полученный на приборе с рабочей частотой 60 МГц) сигналы винильных протонов проявляются в виде плохо разрешенного сигнала при 4,67 м. д.; сигнал протонов метильной группы — в виде синглета при 1,7 м. д. Протоны этильной группы претерпевают характерное спин-спиновое взаимодействие и проявляются в виде триплета (CH_3) при 1,02 м. д. и квадруплета (CH_2) при 2,01 м. д. Интегральная кривая (высота ступеньки) показывает, что соотношение резонирующих протонов составляет 2 : 2 : 3 : 3.

На величину химического сдвига протона и особенно на константы спин-спинового взаимодействия J влияет пространственное расположение протонов. Винильные протоны в 2-метилбутене-1 должны иметь близкие, но все же различные химические сдвиги. Эти протоны диастереотопны (например, H_A находится в *транс*-, а H_B в *цис*-положении к метильной группе) и поэтому не являются магнитно-эквивалентными:



Сигналы винильных, метильных и метиленовых протонов претерпевают дополнительное расщепление, вызванное непрямым спин-спиновым взаимодействием ядер через посредство связанных электронов. В алкенах, алкинах, диенах протон-протонное взаимодействие может проявляться более чем через три связи. Даже если исключить в представленном примере из рассмотрения протоны этильной группы, то и в этом случае можно отметить, что будет происходить спин-спиновое взаимодействие каждого из винильных протонов через две связи (геминальное взаимодействие) и взаимодействие винильных протонов с протонами метильной группы (аллильное взаимодействие через четыре связи $\text{H}-\text{C}=\text{C}-\text{C}-\text{H}$). Значения геминальных констант $^2J_{\text{HH}}$ находятся в интервале 0—3 Гц. Аллильные константы $^4J_{\text{HH}}$ имеют отрицательное значение до -2,5 Гц.

В верхней части рис. 10.3 дополнительно представлены сигналы винильных протонов и протонов метильной группы при более высоком разрешении, зарегистрированные на приборе с рабочей частотой 100 МГц. Как видно из рисунка, сигналы имеют сложную форму, что обусловлено вышеперечисленными спин-спиновыми взаимодействиями.

В целом анализ спектров алкенов представляет непростую задачу и их интерпретация требует специальных знаний, что выходит за рамки данного учебника.

Константы спин-спинового взаимодействия могут дать необходимую информацию о структуре молекулы. С помощью спектров ПМР возможно исследовать

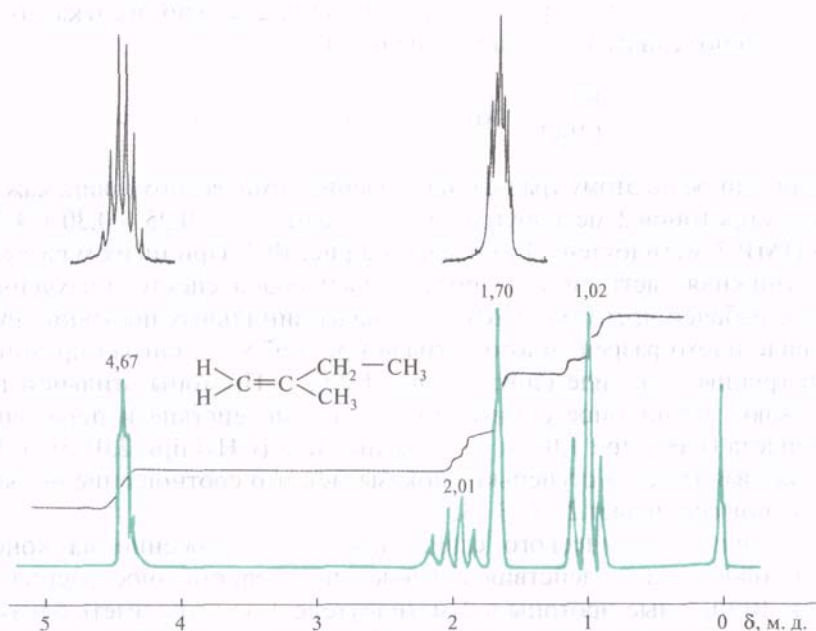


Рис. 10.3. Спектр ПМР 2-метилбутена-1

довать конфигурацию ненасыщенных соединений. Константы спин-спиновой взаимодействия заметно различаются для протонов при *цис*- или *транс*-расположении относительно двойной связи ($J_{\text{цис}} = 6\text{--}12$ Гц, $J_{\text{транс}} = 13\text{--}18$ Гц). Например, константа спин-спиновой взаимодействия протонов при двойной связи для коричной (*транс*-3-фенилпропеновой) кислоты составляет 15,8 Гц, а для ее *цис*-изомера — 12,1 Гц.

В алкинах протоны при тройной связи, благодаря ее экранирующему эффекту, проявляются в виде сигналов в сравнительно сильном поле (2,3—2,9 м. д.). Спектры сопряженных ди- и полиеновых углеводородов сложны, и их интерпретация выходит за рамки курса.

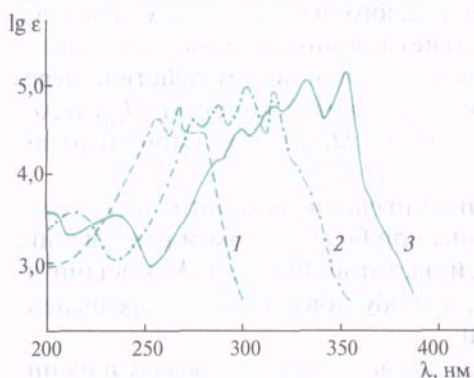


Рис. 10.4. УФ-спектры сопряженных полиенов $\text{CH}_3(\text{CH}=\text{CH})_n\text{CH}_3$ в гексане:
 $n = 3$ (кривая 1); $n = 4$ (кривая 2);
 $n = 5$ (кривая 3)

Электронная спектроскопия.

Изолированные хромофоры (двойная и тройная углерод-углеродные связи) имеют полосы поглощения ниже 200 нм. При сопряжении происходит смещение полос поглощения в сторону больших длин волн с увеличением их интенсивности. Увеличение длины сопряженной цепи вызывает закономерное bathochromic смещение полосы поглощения, что наглядно иллюстрируется спектрами, приведенными на рис. 10.4. Сопряженные соединения составляют группу основных объектов исследования с помощью метода электронной спектроскопии.

Глава 11

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМЕРЫ

11.1. Общая характеристика

Без преувеличения можно сказать, что в XX в. синтетические высокомолекулярные соединения (полимеры) изменили мир. Они обладают порой незаменимыми физико-механическими и химическими свойствами. Как правило, те или иные свойства полимера стремятся приспособить для целей конкретного практического применения, чем и обусловлено их широкое распространение в различных отраслях промышленности. В медицине и фармации полимерные материалы используются для изготовления протезов, шприцев, ампул, пленок, клеев, перевязочного материала, ионообменных смол, тары для упаковки лекарств, полимерной основы для мазей и суппозиторий. Накопленный к настоящему времени опыт в области высокомолекулярных соединений позволяет создавать полимеры с заданными свойствами.

Полимерами называют соединения, макромолекулы которых состоят из повторяющихся структурных звеньев — мономеров.

В состав высокомолекулярных соединений входят тысячи атомов, соединений химическими связями, а молекулярная масса макромолекул может достигать нескольких миллионов. Полимеры образуются путем многократного последовательного соединения исходных молекул — мономеров. В общей схеме реакции полимеризации слева записывается исходное вещество (вещества), справа в скобках — повторяющееся структурное звено полимера; индекс n (степень полимеризации) указывает число мономерных звеньев в молекуле полимера. В названии полимера к названию мономера (тривиальному или систематическому) добавляется приставка **поли-**.

Мономер	Полимер	Мономер	Полимер
$n \text{CH}_2=\underset{\text{C}_6\text{H}_5}{\text{CH}}$	$\left[\text{CH}_2-\underset{\text{C}_6\text{H}_5}{\text{CH}} \right]_n$	$n \text{CH}_2=\underset{\text{Cl}}{\text{CH}}$	$\left[\text{CH}_2-\underset{\text{Cl}}{\text{CH}} \right]_n$
стирол	полистирол	винилхлорид	поливинилхлорид

Существует несколько типов классификации полимеров. В зависимости от происхождения полимеры делят на *природные* (биополимеры) и *синтетические*. По химическому составу их подразделяют на *гомополимеры* и *сополимеры*, построенные из мономеров двух (и более) разных видов. В зависимости от состава основной цепи различают *гомоцепные* (цепи построены из одинаковых атомов) и *гетероцепные* (цепи состоят из атомов различных элементов) полимеры.

По расположению атомов и атомных групп в макромолекуле различают *линейные*, *разветвленные* и *сетчатые* полимеры. Сетчатые полимеры представляют собой трехмерные структуры, образованные связанными между собой цепями.

Полимеры, макромолекулы которых состоят из одинаковых или различных стереоизомеров, расположенных в цепи с определенной последовательностью, называются *стереорегулярными*. Случайное расположение звеньев различной пространственной конфигурации приводит к образованию *нестереорегулярных* полимеров. Сополимеры также подразделяют на регулярные (при

наличии периодичности составных звеньев) и нерегулярные (при случайном распределении звеньев).

Физико-химические и механические свойства полимеров обусловлены химическим строением, степенью полимеризации, расположением структурных звеньев в пространстве. Высокомолекулярные соединения составляют обширный класс разнообразных по своей природе макромолекул. Это могут быть жидкости (текучие или вязкие), смолы или твердые вещества. К физическим свойствам полимеров относят кристаллическое или аморфное состояние, способность образовывать волокна и пленки, набухание с образованием высоковязких растворов, эластичность, размягчение (термопластичные и термореактивные полимеры). К термопластичным относятся полимеры, размягчающиеся при нагревании и принимающие любую форму, которую они сохраняют при охлаждении. Эту процедуру можно повторять многократно. Термопластичными полимерами являются полиэтилен, поливинилхлорид, полистирол, сургуч, нейлон и др. Термореактивные полимеры при нагревании принимают определенную форму и теряют способность подвергаться деформациям при последующем нагревании (к ним относятся фенолоформальдегидные полимеры, алкидные смолы и др.).

Способами получения высокомолекулярных соединений являются реакции *полимеризации* и *поликонденсации*. При полимеризации все атомы молекул мономера входят в состав полимера. При поликонденсации в процессе образования макромолекул от мономерных звеньев отщепляются низкомолекулярные соединения — вода, аммиак, диоксид углерода, галогеноводороды, спирты и др. В настоящей главе будут рассмотрены только реакции полимеризации.

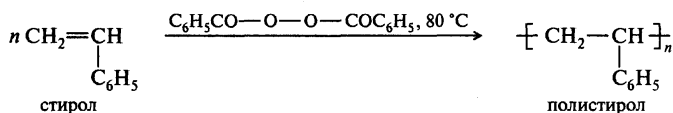
11.2. Полимеризация виниловых соединений

Полимеризация — цепная реакция последовательного присоединения каждого мономерного звена к активному центру, находящемуся на конце растущей цепи.

Чтобы реакция полимеризации началась, необходимо активировать молекулы мономера с помощью инициаторов. В зависимости от природы инициатора различают четыре основных типа реакций полимеризации — свободнорадикальный (или просто радикальный), катионный, анионный и координационный.

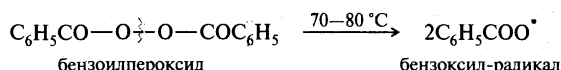
Радикальная полимеризация. Инициирование мономерных алкенов происходит веществами, способными при термоллизе или фотолизе диссоциировать на свободные радикалы. Наиболее часто в качестве таких инициаторов используют пероксиды (бензоила, ацетила, ди-*трет*-бутила), азо- и диазосоединения, дисульфиды. Если процесс полимеризации проводят в водных эмульсиях, то применяют водорастворимые неорганические пероксиды, например, надсерную кислоту.

Реакция радикальной полимеризации, как цепной процесс, включает стадии инициирования, роста цепи, обрыва цепи. Рассмотрим механизм реакции радикальной полимеризации на примере получения **полистирола**:



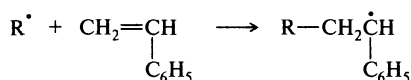
Реакция начинается с образования свободных радикалов, инициирующих реакцию полимеризации:

Генерирование свободных радикалов

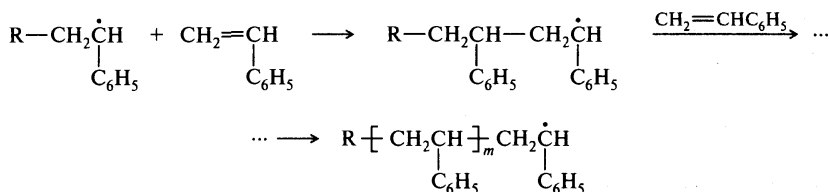


Радикал-инициатор (в дальнейшем $\text{R}^\bullet$) взаимодействует с молекулой мономера, образуя радикал бензильного типа. Затем уже этот радикал присоединяется к следующей молекуле мономера. Процесс повторяется многократно, и при этом последовательно образуются новые радикалы растущей цепи, т. е. происходит передача неспаренного электрона по цепи.

Инициирование цепи



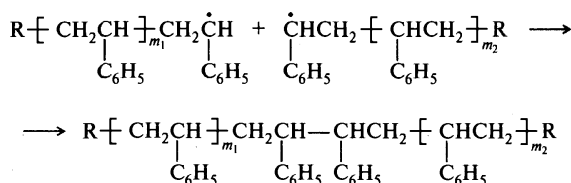
Рост цепи



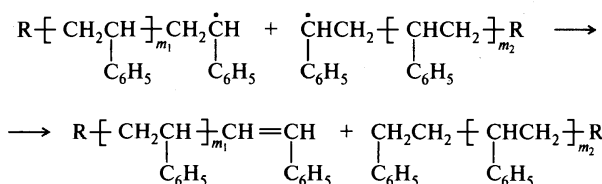
Реакция продолжается до стадии обрыва цепи, который может происходить вследствие рекомбинации или диспропорционирования радикалов. При рекомбинации два макрорадикала соединяются, образуя связь углерод—углерод. При диспропорционировании растущая цепь превращается в смесь алкена и алкана посредством переноса атома водорода от одного радикала к другому.

Обрыв цепи

Рекомбинация

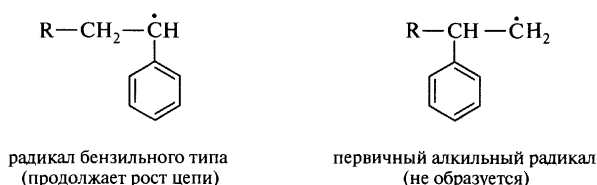


Диспропорционирование



По механизму радикальной полимеризации также получают полиэтилен, поливинилхлорид, политетрафторэтилен (тефлон), полиметилметакрилат, сополимеры винилхлорида и 1,1-дихлорэтилена, бутадиена и стирола, стирола и малеинового ангидрида.

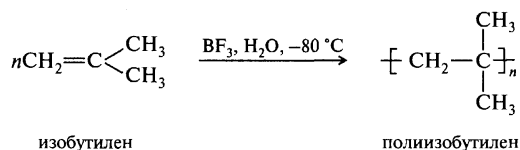
Наиболее легко радикальная полимеризация осуществляется для тех винильных соединений, у которых образующиеся свободные радикалы растущей цепи стабилизированы за счет электронного влияния заместителей при двойной связи. В рассмотренном примере полимеризации стирола на стадии роста цепи образуется более стабильный радикал бензильного типа, в котором неспаренный электрон делокализован при участии бензольного кольца, и именно он продолжает растущую цепь с образованием полистирола. В целом направление присоединения несимметричных молекул мономера идет с образованием наиболее стабильных радикалов растущей цепи:



Катионная полимеризация. Инициирование мономерных алкенов происходит протонными кислотами или кислотами Льюиса (BF_3 , AlCl_3 , FeCl_3) в присутствии воды. Реакция осуществляется как электрофильное присоединение по двойной связи.

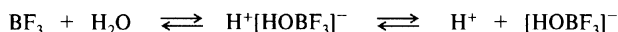
Катионная полимеризация характерна для винильных соединений с электронодонорными заместителями при кратной связи — изобутилена, бутилвинилового эфира, α -метилстирола. Во-первых, такие ненасыщенные соединения обладают сравнительно высокой основностью, во-вторых, на стадии роста цепи они образуют термодинамически более стабильные карбокатионы. Катионная полимеризация сопровождается передачей положительного заряда по цепи.

Полимеризация **изобутилена** осуществляется под действием кислоты Льюиса в присутствии сокатализатора — воды:

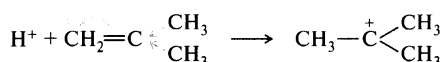


Инициатором в этой реакции служит протон, образующийся из трифторида бора и воды. Протон присоединяется к кратной связи с образованием карбокатиона. Карбокатион сам является электрофильным реагентом и присоединяется к следующей молекуле алкена. Такие акты соединения повторяются многократно и протекают в данном случае в соответствии с правилом Марковникова, поскольку промежуточно образуются третичные карбокатионы.

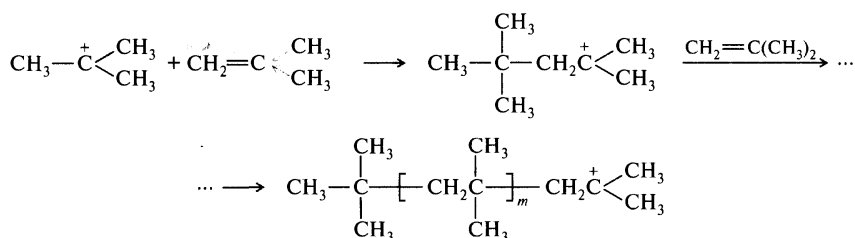
Обрыв цепи может происходить либо в результате отщепления протона от карбокатиона, либо при соединении карбокатиона с противоионом:



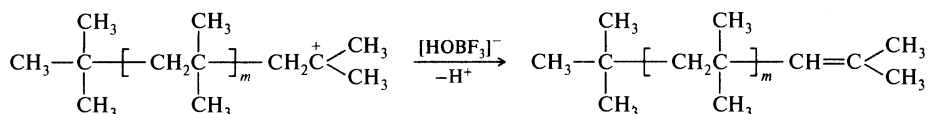
Инициирование цепи



Рост цепи

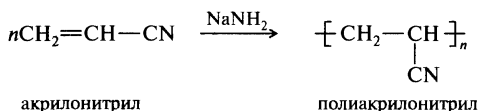


Обрыв цепи



Анионная полимеризация. Инициаторами анионной полимеризации служат нуклеофилы — амид-ион, алкоксид-ион, литий- и натрийорганические соединения. В данном типе реакции происходит нуклеофильное присоединение реагента по двойной связи алкена с передачей отрицательного заряда по растущей цепи. В такие реакции вступают ненасыщенные соединения с электроноакцепторными заместителями (циано-, алкоксикарбонильная и другие группы) при двойной связи.

Примером такой реакции является образование **полиакрилонитрила** при инициировании полимеризации амидом натрия:

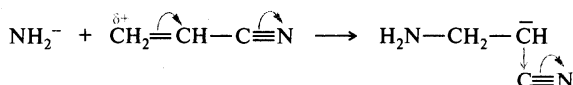


Нуклеофильный реагент — амид-ион — присоединяется к электрофильному атому углерода двойной связи. В образующемся карбанионе отрицательный заряд делокализуется за счет участия электроноакцепторной цианогруппы.

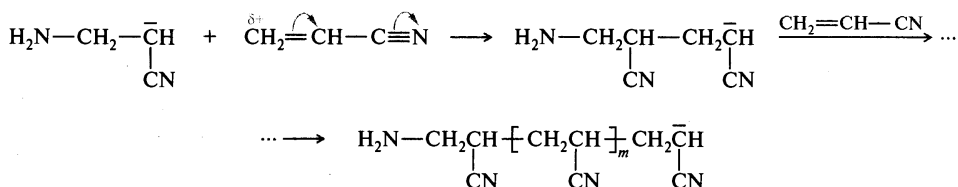
Карбанион атакует другую молекулу акрилонитрила с образованием следующего карбаниона. Повторяющееся присоединение карбанионов к молекулам мономеров приводит к образованию высокомолекулярного соединения. Растущая цепь обрывается посредством любой реакции, ведущей к исчезно-

вению анионного центра на конце цепи, например, путем присоединения протона.

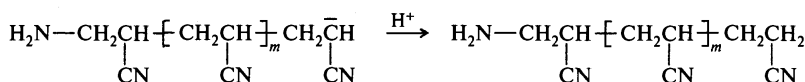
Инициирование цепи



Рост цепи

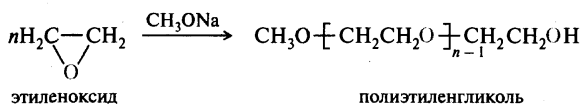


Обрыв цепи



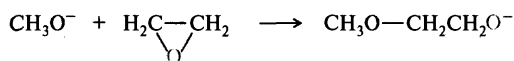
Под действием литий- и натрийорганических соединений полимеризуют стирол и изопрен. Анионная полимеризация диенов приводит к образованию полимеров по типу 1,2-присоединения.

По анионному механизму осуществляется полимеризация не только ви-ниловых мономеров, но и мономеров, содержащих напряженные трехчленные циклы (полимеризация с раскрытием цикла), например этиленоксида:

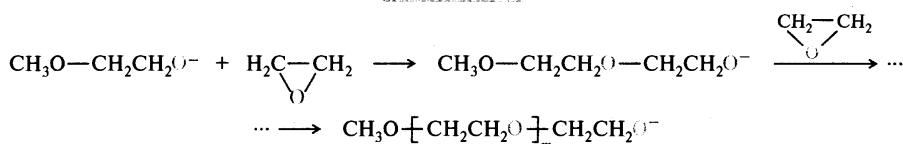


В этиленоксиде вследствие поляризации связи углерод—кислород создается дефицит электронной плотности на атомах углерода цикла. Инициатор — метоксид натрия — атакует электрофильный атом углерода этиленоксида, в результате чего трехчленный цикл раскрывается и образуется анион, инициирующий дальнейшую полимеризацию. На стадии роста цепи осуществляется последовательное присоединение растущего аниона к очередной молекуле этиленоксида, и этот процесс многократно повторяется. Обрыв цепи происходит при взаимодействии аниона с протоном, для чего в реакционную смесь на определенном этапе специально вводится кислота, например, хлороводородная. В результате образуется полиэфир — **полиэтиленгликоль**, молекулярную массу которого можно таким способом регулировать.

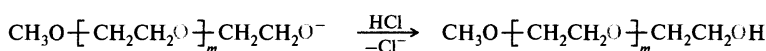
Инициирование цепи



Рост цепи

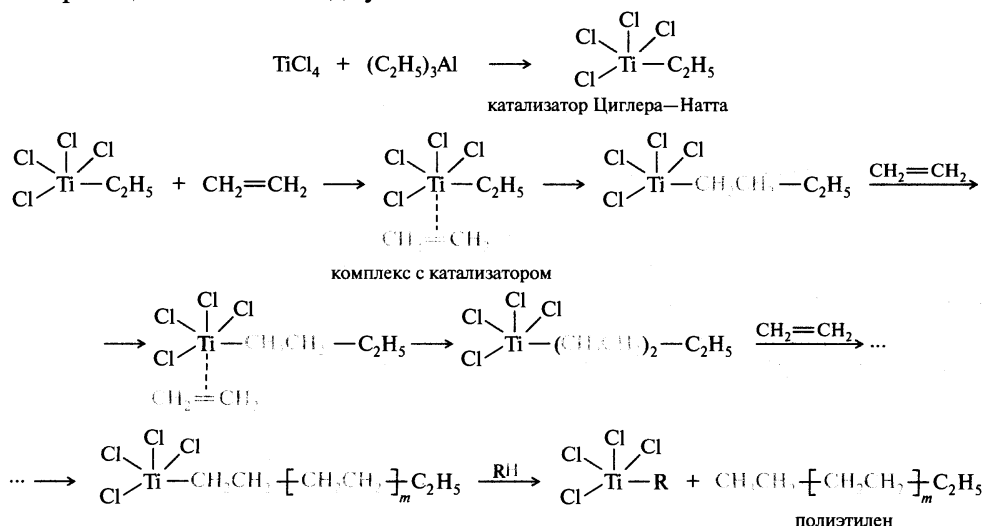


Обрыв цепи



Координационная полимеризация. Инициирование осуществляется под действием металлоорганических катализаторов, открытых К. Циглером и Дж. Натта (1953), которые представляют собой комплексы галогенидов переходных металлов с металлоорганическими соединениями (Нобелевская премия, 1963). Типичной активной системой катализаторов является комплекс хлорида титана(IV) с триэтилалюминием. Катализатор Циглера—Натта нерастворим в реакционной массе, и поэтому осуществляется гетерогенный катализ полимеризации.

Механизм реакции координационной полимеризации до конца еще не выяснен. В комплексе хлорида титана(IV) с триэтилалюминием одна этильная группа переходит от алюминия к титану. Центральный атом комплекса — титан — связан с четырьмя атомами хлора и этильной группой, которые располагаются в вершинах октаэдра. Ион титана имеет еще одну вакантную орбиталь, и таким образом на атоме переходного металла имеется координационно-свободное место. Молекула винилового мономера координируется с катализатором Циглера—Натта по центральному атому комплекса — титану и связывается в комплекс с металлоорганическим катализатором еще до включения в растущую цепь. Реакция полимеризации заключается, по-видимому, во внедрении каждой последующей молекулы мономера по связи титан—углерод. Обрыв цепи может происходить различными способами, например, соединением с подвижным атомом водорода. Представим эту реакцию на примере полимеризации этилена в виде условной схемы:



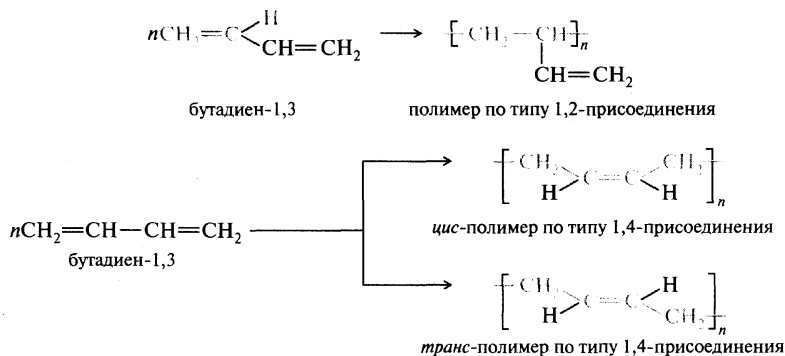
Катализаторы Циглера—Натта позволяют контролировать процесс полимеризации, возможно, в большей степени, чем в других видах полимеризации, так как катализатор выполняет роль матрицы, на которой растущая цепь формируется в строго определенном порядке. Подтверждением этого служит ряд следующих фактов. Радикальная полимеризация этилена протекает в жестких условиях при высоком давлении (1300—2500 атм) и высокой температуре (100 °С). Получаемый полиэтилен сильно разветвлен и имеет низкую степень кристалличности. Полимеризация этилена на катализаторах Циглера—Натта происходит легко, без использования высокого давления (при 1—40 атм) и при температуре 60—70 °С. Получаемый полиэтилен низкого давления имеет большую молекулярную массу (до 1 млн), содержит неразветвленные цепи, обладает высокой степенью кристалличности, имеет высокую температуру плавления и хорошие механические свойства.

Полипропилен, полученный на катализаторах Циглера—Натта, также отличается по свойствам от полипропилена, полученного радикальной полимеризацией. Это различие заключается не только в большей молекулярной массе полимера, но и в стереорегулярном строении макромолекул полипропилена (см. 11.3), так как использование металлоорганических катализаторов позволяет осуществлять стереохимический контроль над процессом полимеризации.

11.3. Полимеризация диеновых соединений

Полимеризация сопряженных диенов имеет большое промышленное значение, поскольку на этих реакциях основано крупнотоннажное производство каучукоподобных материалов. Полимеризация также осуществляется посредством присоединения мономерных молекул диенов по двойным связям, однако в полимерном продукте, в отличие от винильных полимеров содержатся изолированные двойные связи.

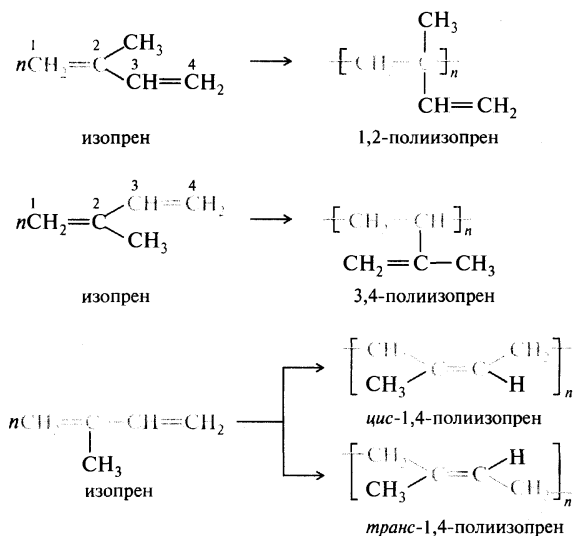
Сопряженные диены могут вступать в реакцию полимеризации по радикальному, анионному или координационному механизму. В последнем случае осуществляется стереорегулярная полимеризация диеновых мономеров. Полимерная цепь может расти путем 1,2- или 1,4-присоединения мономерных звеньев друг к другу. В последнем случае заместители относительно двойных связей в цепи могут находиться в *цис*- или в *транс*-положении:



Радикальная полимеризация **бутадиена-1,3** осуществляется как пространственно неупорядоченный процесс, результатом которого являются продукты

1,2- и 1,4-присоединения мономерных звеньев. Получаемый под действием натрия, как инициатора, каучук содержит примерно 70% звеньев 1,2-присоединения и 30% звеньев 1,4-присоединения. Анионная полимеризация бутадиена-1,3 при действии бутиллития приводит в основном к образованию *цис*-1,4-полибутадиена — полимера, близкого по свойствам к природному каучуку.

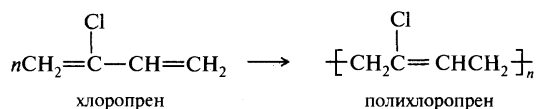
При полимеризации **изопрена** в отсутствие стереохимического контроля в принципе возможно образование различных полимерных продуктов:

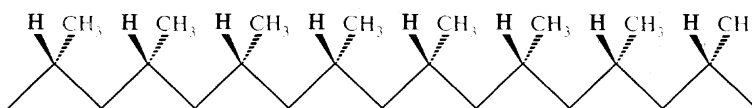


Натуральный каучук в промышленном масштабе получают из млечного сока каучуконосных растений. Так, содержание каучука в млечном соке гевеи бразильской (*Hevea brasiliensis*) достигает 40—50%. Натуральный каучук имеет стереорегулярное строение и представляет собой *цис*-1,4-полиизопрен.

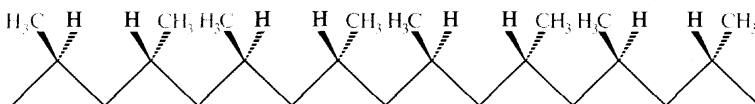
При обработке изопрена обычными радикальными инициаторами легко получается полиизопрен. Этот синтетический каучук является в основном *транс*-1,4-полиизопреном. Полимеризация изопрена под действием таких инициаторов, как натрий или калий в малополярных растворителях, приводит к образованию 1,2-, 3,4- и *транс*-1,4-полиизопрена. Инициирование полимеризации литием в неполярном растворителе ведет к получению каучука, содержащего 94% *цис*-звеньев. Использование катализаторов Циглера—Натта позволяет получить каучук, практически идентичный натуральному.

Каучуки играют огромную роль в технике и быту. Уже в начале XX в. потребность в этих материалах не могла быть удовлетворена объемами производства натурального каучука, что способствовало развитию работ по созданию их синтетических аналогов. Синтез полибутадиенового каучука в промышленном масштабе впервые в мире был осуществлен в Советском Союзе на основе способа, разработанного С. В. Лебедевым (1930). Первым промышленным каучуком в США был **полихлоропрен**, или **неопрен** (У. Карозерс, 1932):

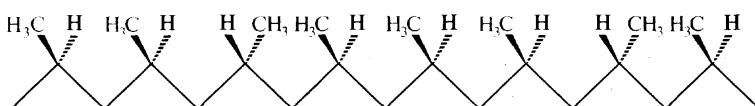




изотактический полипропилен



синдиотактический полипропилен



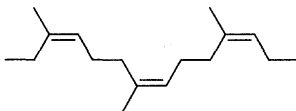
атактический полипропилен

Радикальная полимеризация пропилена приводит к низкомолекулярным атактическим полимерам. Вследствие нерегулярной геометрии цепи атактического полимера не могут плотно примыкать друг к другу, что обуславливает мягкость, эластичность, аморфность материала (т. пл. 80°C). В присутствии катализаторов Циглера—Натта, в частности модифицированного катализатора, состоящего из хлорида титана(III) и триэтилалюминия, образуется изотактический полипропилен. Упорядоченное ориентирование метильных групп делает возможным соприкосновение одной полимерной цепи с другой. Каждая цепная макромолекула энантиомерна по отношению к другой, а пара цепей представляет собой рацемат. Такой полимер обладает высокой степенью кристалличности и представляет собой высокоплавкое вещество (т. пл. 170°C), прочное на разрыв (прочность при растяжении изотактического полипропилена соответствует порядку прочности стали). Изделия из изотактического полипропилена легко стерилизуются, поскольку его температура плавления намного превышает 100°C . При замене хлорида титана(III) на хлорид ванадия(IV) вместо изотактического получают синдиотактический полипропилен.

При радикальной полимеризации стирола образуется атактический полистирол, а при координационной — изотактический, существенно различающиеся по свойствам. Атактический полистирол состоит из линейных макромолекул, он аморфен и не способен кристаллизоваться. Изотактический полистирол оказался способным к кристаллизации. Атактический полистирол лучше изотактического растворяется в большинстве растворителей, имеет более низкую температуру плавления, и его можно формовать при более низких температурах.

Атактический **полиметилметакрилат** $\left[\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{COOCH}_3) \right]_n$, получаемый по типу радикальной полимеризации, также не способен к кристаллизации. Это стеклообразный материал, применяемый как заменитель стекла. Методом анионной полимеризации можно получить и изотактический и синдиотактический кристаллический полиметилметакрилат. В целом, по сравнению с неупорядоченными атактическими полимерами, изотактический и синдиотактический полимеры способны к правильной кристаллической упаковке молекул и имеют высокую степень кристалличности.

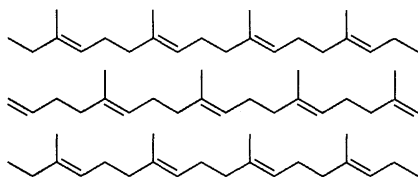
В **натуральном каучуке** связи между мономерными звеньями возникают под действием катализаторов — ферментов, поэтому такой полимер получается стереорегулярным, и все двойные связи имеют *цис*-конфигурацию:



схематическое изображение конфигурации цепи
в натуральном каучуке

Макромолекулы натурального каучука имеют спиралевидную структуру цепи из-за того, что изопреновые звенья в них изогнуты, что создает пространственные препятствия упорядоченному расположению цепей. В каучуке длинные молекулы скручены в спутанные друг с другом спирали. При растяжении каучука спирали растягиваются, а при снятии растяжения они снова скручиваются.

Гуттаперча, получаемая из сока деревьев семейства сапотовых (*Sapotaceae*), является другой разновидностью полиизопрена. Она представляет собой сложную смесь, основным компонентом которой является *транс*-полиизопрен (50—90%):



схематическое изображение конфигурации цепей в гуттаперче

Гуттаперча обладает стержнеобразной структурой цепи из-за выпрямленности изопреновых звеньев. Цепи с *транс*-конфигурацией двойных связей могут располагаться одна вдоль другой. Стержнеобразная структура способствует более плотной упаковке молекул гуттаперчи. В отличие от липкого резиноподобного эластичного каучука, гуттаперча при комнатной температуре имеет твердую и хрупкую консистенцию с большей влагоустойчивостью.

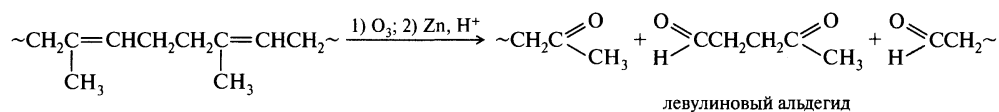
11.5. Химические свойства полимеров

Высокомолекулярные соединения могут вступать в разнообразные химические реакции, которые подразделяются на следующие типы:

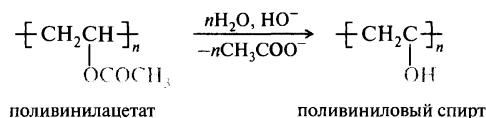
- реакции деструкции;
- полимераналогичные реакции;
- реакции усложнения полимеров.

Реакции деструкции. Расщепление связей между мономерными звеньями в полимерах под действием различных реагентов называется химической деструкцией. Полимеры подвергаются деструкции в процессе эксплуатации под действием различных факторов — солнечного света, атмосферного кислорода, влаги и т. п. Возможность деструкции определяется природой связи в полимере. Насыщенные карбоцепные полимеры вследствие прочности σ -связей C—C подвергаются деструкции с трудом и в жестких условиях. Для таких полимеров существенной является проблема утилизации отходов. Наличие двойных связей в каучуках делает их предрасположенными к окислительному расщеплению под действием кислорода воздуха, что сопровождается ухудшением свойств полимера.

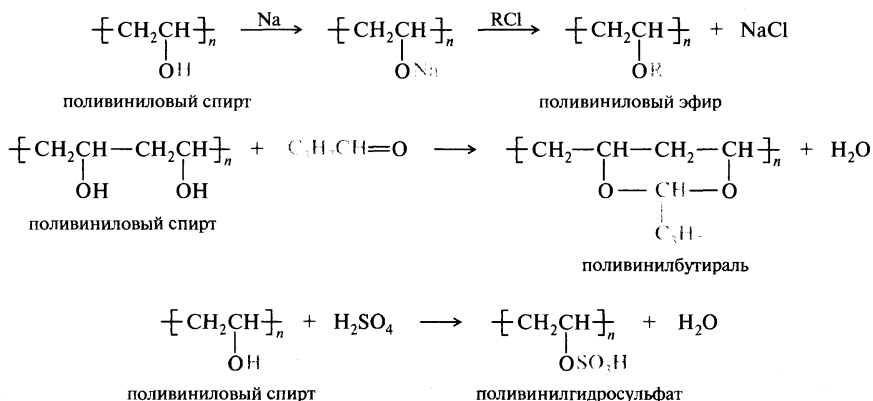
Иногда реакции деструкции проводят целенаправленно, например, в целях синтеза новых полимеров с меньшей степенью полимеризации или для установления строения полимера. Окислительное расщепление натурального каучука озоном выявило наличие повторяющегося структурного фрагмента в этом полимере, и тем самым было установлено строение макромолекулы каучука:



Полимераналогичные реакции. Реакции с участием звеньев полимерной цепи без изменения основной цепи и степени полимеризации относят к полимераналогичным реакциям. При таких реакциях изменяется структура мономерного звена. В данном случае реакционная способность обусловлена наличием и характером имеющихся в полимерной цепи функциональных групп. Полимераналогичные реакции позволяют создавать новые высокомолекулярные соединения на базе модификации исходных полимеров. Например, **поливиниловый спирт** нельзя получить непосредственно полимеризацией винилового спирта вследствие его неустойчивости и изомеризации. Однако этот полимер можно получить из другого полимера — поливинилацетата, посредством гидролиза или переэтерификации сложноэфирных групп макромолекул:

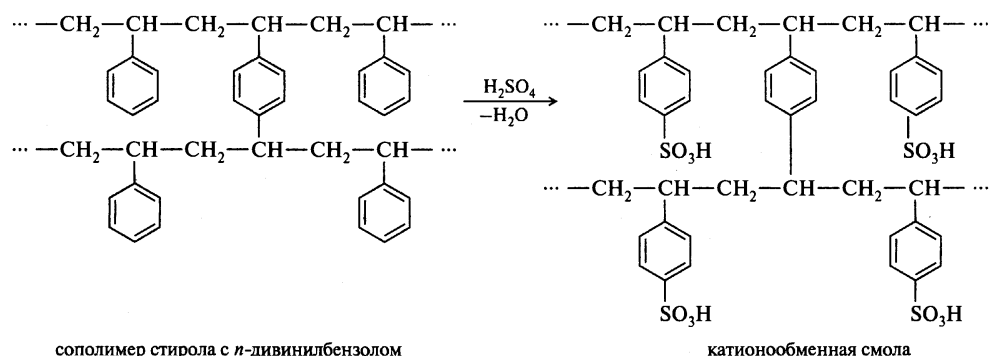


Поливиниловый спирт в первую очередь является исходным соединением для получения других полимерных материалов. Гидроксильные группы поливинилового спирта могут взаимодействовать с металлическим натрием, а полученный полиалкоксид натрия затем может реагировать с галогеноалканами с образованием простых поливиниловых эфиров. Гидроксильные группы могут вступать в реакции ацетализации с альдегидами (например, бутаналем) с образованием полиацеталей (поливинилбутираль). Гидроксильные группы поливинилового спирта могут участвовать в реакциях этерификации с органическими и неорганическими кислотами, примером служит получение поливинилгидросульфата.

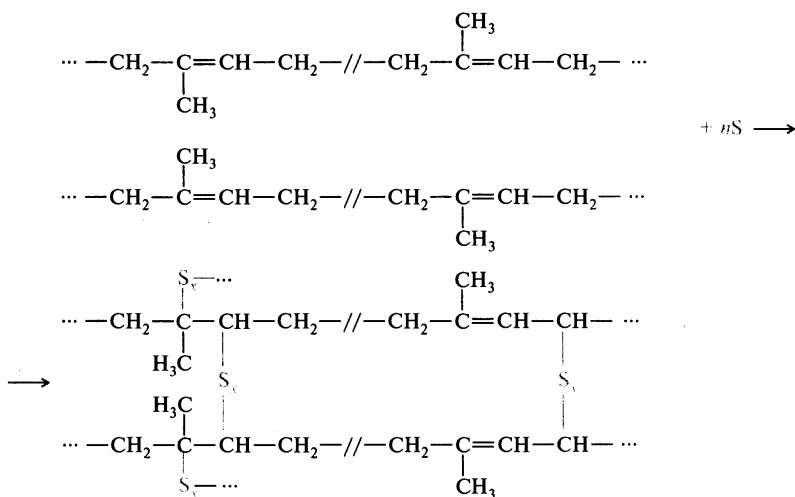


Многие полимеры на основе поливинилового спирта прозрачны и растворимы в воде, что является ценным свойством в практическом отношении.

Если в составе полимера имеются ароматические кольца, то возможно проведение реакций модификации полимера с участием этих колец. Например, сульфированием сополимера стирола с *n*-дивинилбензолом можно получить катионообменную смолу (ионообменные смолы, см. 15.4.4):



Реакции усложнения полимеров. К данному типу относятся реакции, в результате которых происходит удлинение цепи макромолекул или сшивка полимерных цепей. Для удлинения цепи используют реакции образования блоков посредством блоксополимеризации. Реакции сшивания используются для образования мостиковых связей между линейными полимерными цепями, что приводит к созданию трехмерных сетчатых структур полимеров. Одним из примеров сшивания является процесс вулканизации каучуков, при котором для сшивки цепей полиизопрена в сырой каучук включается сера (3–8%). В процессе вулканизации образуются связи углерод–сера, причем сера может реагировать с двойными связями и реакционноспособными аллильными фрагментами полимерных цепей:



Образование поперечных связей между полимерными цепями и уменьшение числа двойных связей ведет к улучшению свойств полимера. Липкий сы-

рой каучук после вулканизации превращается в более прочный нелипкий эластичный продукт, называемый резиной. При большом относительном содержании серы (высоковулканизированный каучук) образуется твердый, прочный, химически устойчивый материал, называемый эбонитом.

11.6. Отдельные представители

Полиэтилен $\text{—} \text{CH}_2\text{CH}_2 \text{—}_n$ — простейший углеводородный полимер, производится в виде двух модификаций: высокой и низкой плотности. Полиэтилен высокой плотности состоит в основном из линейных цепей, низкой плотности — из разветвленных макромолекул. Полимеризацией этилена при высоком давлении получают полиэтилен низкой плотности. Это один из самых легких полимеров (плотность $0,92 \text{ г/см}^3$). Полиэтилен низкой плотности при комнатной температуре нерастворим в большинстве органических растворителей, устойчив к действию кислот и щелочей. Он обладает большой эластичностью, сохраняет свои свойства при низких (до -70°C) и довольно высоких температурах (плавится в интервале $110\text{—}125^\circ\text{C}$). Изделия из полиэтилена низкой плотности выдерживают дезинфекцию кипячением. Из данной модификации полиэтилена изготавливают специальные флаконы с пипетками (шприц-тюбики) для упаковки глазных капель. Пленку из полиэтилена низкой плотности используют для упаковки медикаментов, пищевых продуктов, для литья бутылок, изготовления предметов ухода за больными.

Полиэтилен высокой плотности ($0,965 \text{ г/см}^3$) получают методом координационной полимеризации. Он имеет большую прочность на разрыв, более устойчив химически, чем его аналог с низкой плотностью, и имеет меньшую газопроницаемость. Он используется для изготовления коррозионно-устойчивых трубопроводов, предметов домашнего обихода.

Полипропилен $\text{—} \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3) \text{—}_n$ — углеводородный полимер, может быть получен в атактической, изо- и синдиотактической конфигурации (см. 11.3). Полипропилен превосходит полиэтилен по химической стойкости, прочности на разрыв и теплостойкости. Изделия из полипропилена легко стерилизуются. Из полипропилена изготавливают детали и узлы аппаратов искусственного кровообращения, упаковочные пленки, волокна, трубопроводы, резервуары для хранения жидкостей. Детали из полипропилена используют при изготовлении радио- и телеаппаратуры.

Полистирол $\text{—} \text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5) \text{—}_n$ в промышленности получают в основном методом радикальной полимеризации в виде атактического полимера. Полистирол сравнительно химически инертен: кислоты и щелочи, окислители и восстановители не оказывают на него заметного воздействия. Полистирол обладает электроизоляционными свойствами. Из него изготавливают детали электромедицинской аппаратуры, тару. Полистирол перерабатывается на пенополистирол, который используется как термоизоляционный и упаковочный материал.

Поливинилхлорид $\text{—} \text{CH}_2\text{CHCl} \text{—}_n$ — галогеносодержащий полимер. Его мономер — винилхлорид — канцерогенный газ (т. кип. -14°C). Тем не менее его производят в больших количествах, так как поливинилхлорид — один из наиболее многоцелевых полимеров. При комнатной температуре кислоты и щелочи практически не действуют на поливинилхлорид. Поливинилхлорид

хорошо смешивается с различными наполнителями, что дает возможность изготавливать различные изделия — трубы для строительства, волокна, пленки. Сополимер винилхлорида с винилиденхлоридом $\text{CH}_2=\text{CCl}_2$ (саран В) используется для изготовления пленки, в высшей степени непроницаемой для газов, малорастворимой, устойчивой в органических жидкостях. Эти пленки особенно пригодны для изготовления надежных упаковок. В медицинской практике поливинилхлорид применяется для изготовления катетеров, воздухопроводов, дренажей и других трубчатых изделий.

Поливиниловый спирт $[-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-]_n$ — гидроксилсодержащий полимер, получаемый при гидролизе или переэтерификации поливинилацетата. Поливиниловый спирт, в отличие от многих полимеров, растворим в воде. Он является хорошим стабилизатором коллоидных систем и широко используется для стабилизации водных эмульсий и суспензий. Поливиниловый спирт совместим со многими лекарственными веществами и консервантами. Волокна, изготовленные из поливинилового спирта, хорошо адсорбируют влагу и могут служить заменителем хлопкового волокна.

Полиэтиленгликоли $[-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-]_n$ — полимеры, содержащие простые эфирные связи. Полиэтиленгликоли — вязкие, бесцветные гигроскопические жидкости, консистенция которых зависит от молекулярной массы. Они растворимы в воде, спиртах, но нерастворимы в маслах. Полимеры с низкой молекулярной массой применяют в качестве растворителя в растворах для инъекций и для стабилизации легкоокисляющихся лекарственных веществ (в среде полиэтиленгликоля замедляются реакции окисления и разложения многих лекарственных препаратов). Как стабилизатор, полиэтиленгликоли применяются в лекарственных формах сульфаниламидных препаратов, барбитуратов, антибиотиков, камфоры, резерпина и т. д.

Фторосодержащие полимеры обладают непревзойденной стойкостью к действию концентрированных кислот, растворов щелочей, окислителей и органических растворителей. Связь $\text{C}-\text{F}$ настолько прочна, что не разрывается при действии подавляющего большинства реагентов.

Политетрафтороэтилен $[-\text{CF}_2\text{CF}_2-]_n$ — полимер, макромолекулы которого упаковываются компактно, образуя плотный тяжелый полимер с высокой температурой плавления, поперечные связи отсутствуют. Политетрафтороэтилен выдерживает нагрев до 250°C , при $600-800^\circ\text{C}$ он деполимеризуется. Химическую устойчивость полимера можно объяснить тем, что вокруг цепи углеродных атомов создается сплошная оболочка из атомов фтора, защищающая атомы углерода от химического воздействия. Политетрафтороэтилен, известный под торговым названием «тефлон», незаменим при изготовлении деталей приборов и аппаратуры, работающих в жестких условиях, а также электроизоляционных материалов. Тефлон используют для протезирования клапанов сердца, ответственных деталей медицинской аппаратуры. Недостатком тефлона является трудность переработки его в изделия.

Политрифторохлороэтилен $[-\text{CF}_2\text{CFCl}-]_n$ — фторосодержащий полимер, уступающий тефлону в устойчивости к химическим и термическим воздействиям, но легче поддающийся обработке.

Сополимер тетрафтороэтилена и перфторопропилена уже можно формировать с помощью обычной технологии литья под давлением. В этом сополимере

группы CF_3 перфторопропилена располагаются в пространстве вокруг основной цепи $[-\text{CF}_2-]_n$, что приводит к менее плотной упаковке молекул. В то же время этот сополимер сохраняет высокую термическую и химическую устойчивость.

Каучуки — полимеры сопряженных диеновых соединений. Промышленность производит много видов синтетических каучуков. Каучуки служат примером эластичных полимеров, обладающих способностью в широком температурном интервале подвергаться значительным обратимым деформациям. Каучуки широко применяются в различных отраслях хозяйства: в производстве автомобильных шин, различных резинотехнических изделий, обуви и т. д. Каучуки, как правило, нетоксичны. На основе синтетических и натурального невулканизированных каучуков изготавливают лейкопластыри. Каучуки используются в производстве эластичных зондов, катетеров, хирургических перчаток и других изделий медицинского назначения.

Глава 12

АРОМАТИЧЕСКИЕ УГЛЕВОДОРОДЫ (АРЕНЫ)

12.1. Общая характеристика

Название *ароматические соединения* исторически возникло для группы веществ, которые были выделены еще в начале XIX в. из природных источников, в основном из приятно пахнущих растительных смол и бальзамов. В дальнейшем это название закрепилось за большим семейством органических соединений.

Ароматические углеводороды (арены) — циклические соединения, объединяемые понятием ароматичности, которая обуславливает общие признаки в строении и химических свойствах.

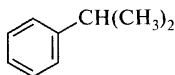
Концепция ароматичности была рассмотрена ранее (см. 2.2.2).

По числу бензольных колец в молекуле арены подразделяются на моноядерные и многоядерные. К моноядерным относятся соединения с одним бензольным кольцом в молекуле. У многоядерных аренов бензольные кольца могут быть конденсированными (как, например, в нафталине) или изолированными. Изолированные кольца могут быть непосредственно связаны друг с другом (бифенил) или разделены атомами углерода (дифенилметан):

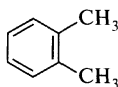
Моноядерные арены



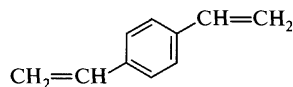
бензол



кумол

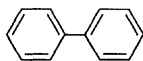


o-ксилол

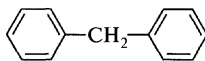


1,4-дивинилбензол

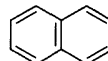
Многоядерные арены



бифенил



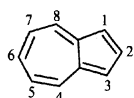
дифенилметан



нафталин

Отдельную группу составляют небензоидные ароматические соединения, в которых эффект сопряжения наблюдается в пяти- и семичленных карбоциклах с числом π -электронов, соответствующим правилу Хюккеля. К ним относятся углеводород азулен, а также устойчивые ароматические ионы — цикlopентадиенид-ион и тропилий-катион (сами углеводороды — цикlopентадиен-1,3 и циклогептатриен-1,3,5 не являются ароматическими):

Небензоидные ароматические соединения



азулен

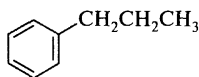


циклопентадиенид-ион

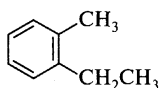


тропилий-катион

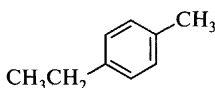
Изомерия монозамещенных аренов обусловлена строением углеродного скелета заместителя, примерами являются пропилбензол и изопропилбензол (кумол). У ди- и полизамещенных гомологов бензола добавляется еще изомерия, вызванная различным расположением заместителей в ядре. Ниже приведен ряд изомерных ароматических углеводородов состава C_9H_{12} :



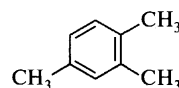
пропилбензол



2-этилтолуол

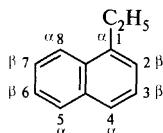
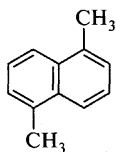


4-этилтолуол

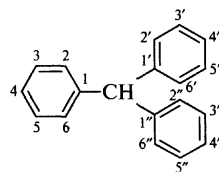


1,2,4-триметилбензол

Номенклатура аренов была описана ранее (см. 1.3.2). Добавим лишь, что для монозамещенных производных нафталина однотипные атомы углерода могут обозначаться греческими буквами α и β . Для дизамещенных нафталинов принята только цифровая нумерация и не используются обозначения *орто*-, *мета*- или *пара*-, широко применяемые в ряду дизамещенных бензолов. В бифениле и других изолированных многоядерных аренах одно кольцо нумерует-ся цифрами без штрихов, другое (другие) — цифрами со штрихами:

1-этилнафталин
(α -этилнафталин)

1,5-диметилнафталин



трифенилметан

12.2. Физические свойства

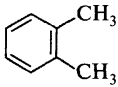
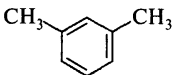
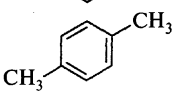
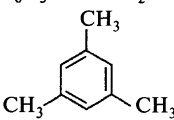
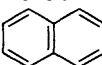
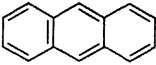
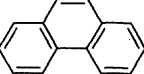
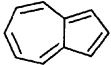
Ароматические углеводороды являются малополярными соединениями, и их физические свойства во многом подобны свойствам других углеводородов, в частности, арены нерастворимы в воде и хорошо растворимы в неполярных органических растворителях. Такие константы, как плотность и показатель преломления, у аренов выше, чем у алканов и алкенов. Моноядерные арены легче воды (плотность 0,86—0,90 г/мл).

Температуры кипения индивидуальных аренов закономерно возрастают с увеличением молекулярной массы, инкремент температуры кипения состав-

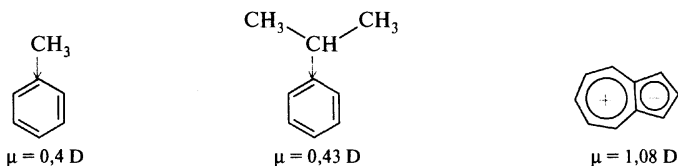
ляет 20—30 °С на каждый атом углерода (табл. 12.1). Температура плавления в значительной мере зависит от симметричности строения молекулы арена. Симметричные соединения компактнее упакованы в кристаллической решетке и имеют более высокие температуры плавления. Симметричный по строению молекулы бензол плавится при 5,5 °С, а менее симметричный толуол — при –95 °С. Среди изомерных дизамещенных аренов *пара*-изомер плавится при более высокой температуре, чем *орто*- и *мета*-изомеры. Наглядным примером этого являются данные по температурам плавления изомерных ксилолов (см. табл. 12.1).

Электрические дипольные моменты в алкилбензолах направлены от алкильной группы к бензольному кольцу, что свидетельствует о поляризации

Таблица 12.1. Физические константы некоторых аренов

Название	Формула	Т. пл., °С	Т. кип., °С
Моноядерные арены			
Бензол	C_6H_6	5,5	80
Толуол	$C_6H_5CH_3$	–95	111
Этилбензол	$C_6H_5C_2H_5$	–95	136
1,2-Диметилбензол (<i>о</i> -ксилол)		–25	144
1,3-Диметилбензол (<i>м</i> -ксилол)		–48	139
1,4-Диметилбензол (<i>п</i> -ксилол)		13	138
Пропилбензол	$C_6H_5CH_2CH_2CH_3$	–101	159
Изопропилбензол (кумол)	$C_6H_5CH(CH_3)_2$	–96	152
Винилбензол (стирол)	$C_6H_5CH=CH_2$	–31	145
1,3,5-Триметилбензол (мезитилен)		–45	165
Многоядерные арены			
Бифенил	$C_6H_5-C_6H_5$	70	255
Дифенилметан	$(C_6H_5)_2CH_2$	27	262
Трифенилметан	$(C_6H_5)_3CH$	94	359
Нафталин		80	218
Антрацен		216	342
Фенантрен		101	340
Небензойдные ароматические соединения			
Азулен		99	170

π -электронной системы в гомологах бензола. Еще больший дипольный момент характерен для азулена, при этом направление поляризации происходит от семичленного к пятичленному циклу. На этом основании можно полагать, что в строение азулена большой вклад вносит структура, в которой оба кольца содержат секстет электронов:



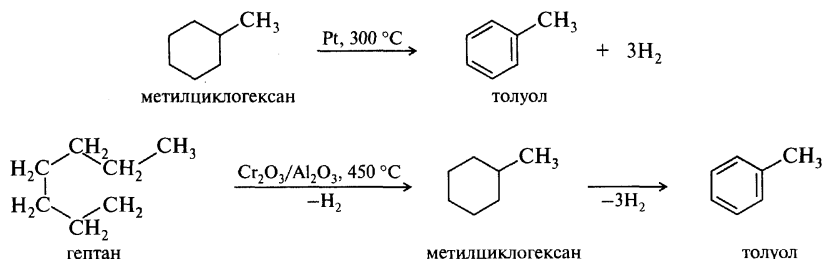
Бензол и многие конденсированные арены токсичны, некоторые из них даже проявляют канцерогенное действие. Промежуточными продуктами окисления конденсированных аренов в организме являются эпоксиды, которые либо сами непосредственно вызывают рак, либо являются предшественниками канцерогенов. Следует избегать попадания аренов в организм каким бы то ни было путем.

12.3. Способы получения

Многие ароматические углеводороды имеют важное практическое значение и производятся в крупном промышленном масштабе. Ряд промышленных способов основан на переработке угля и нефти.

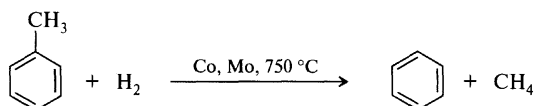
Из 1 т угля в процессе коксования получается около 55 кг каменноугольной смолы, из которой можно выделить перегонкой 0,9 кг бензола, 2,3 кг нафталина, 0,2 кг толуола, 45 г ксилолов. В небольших количествах из каменноугольной смолы выделяют α - и β -метилнафталины, антрацен, фенантрен, бифенил. Коксованию подвергается большое количество угля, и поэтому производство аренов из смолы достигает больших объемов.

Нефть состоит главным образом из алифатических и алициклических углеводородов, лишь некоторые сорта нефти содержат ароматические углеводороды (бензол, толуол). Для превращения алифатических или ациклических углеводородов в ароматические разработаны способы *ароматизации нефти*, химические основы которых развиты отечественными учеными Н. Д. Зелинским, Б. А. Казанским, А. Ф. Платэ. Ароматизация нефти включает процессы циклизации и дегидрирования, протекающие над специальными катализаторами (см. 6.4.4). Например, когда во время Второй мировой войны потребность в толуоле (для производства взрывчатого вещества — тринитротолуола) значительно превысила те количества, которые можно было получить из каменноугольной смолы, то его стали получать из нефти дегидрированием метилциклогексана, а также циклизацией и дегидрированием *n*-гептана:



В результате мировое производство толуола возросло со 130 тыс. т в 1940 г. до 870 тыс. т в 1944 г.

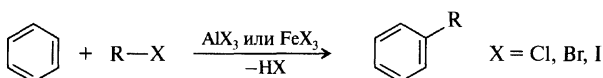
В настоящее время потребность в бензоле выше, чем в толуоле. Поэтому разработан процесс каталитического получения бензола из толуола, называемый *гидродезметилированием*:



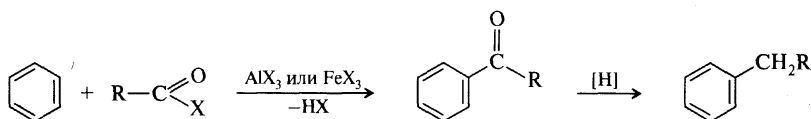
Синтетические пути получения аренов основаны на введении разнообразных алкильных заместителей в бензольное кольцо исходных более простых ароматических веществ.

Получение алкилбензолов. Гомологи бензола получают путем алкилирования или ацилирования с последующим восстановлением карбонильной группы. Алкилирующими реагентами служат галогеноалканы, алкены или спирты. Реакция алкилирования имеет определенные ограничения из-за возможного полиалкилирования, а также перегруппировки углеродного скелета алкилирующего реагента (см. 12.4.2). Ацилирование осуществляется галогенангидридами. Способы введения алкильной группы в кольцо схематично представлены ниже:

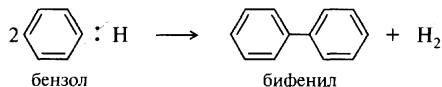
Алкилирование по Фриделю—Крафтсу



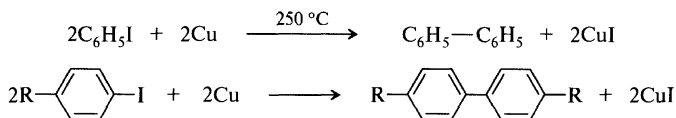
Ацилирование по Фриделю—Крафтсу и восстановление



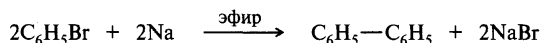
Получение бифенила и его производных. Многие способы получения бифенила основаны на реакциях, протекающих через образование свободных фенильных радикалов. Бифенил образуется при пропускании бензола через нагретую до 700—800 °С железную трубку (М. Берто, 1867):



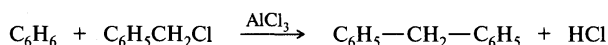
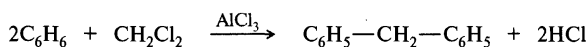
По реакции Ульмана (1903) бифенил получают при нагревании иодобензола с медью. Этим способом можно получить и замещенные бифенилы:



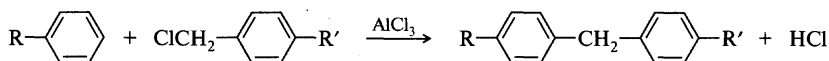
По реакции Вюрца—Фиттига соединение бензольных колец происходит при обработке бромобензола металлическим натрием в эфире:



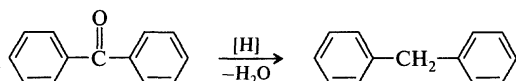
Получение дифенил- и трифенилметана. Дифенилметан получают алкилированием по Фриделю—Крафтсу двумя способами, используя в качестве алкилирующих реагентов дихлорометан или бензилхлорид:



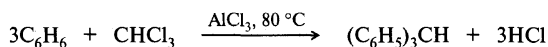
Гомологи дифенилметана получают аналогичным образом:



Другой подход к синтезу дифенилметана и его производных заключается в восстановлении бензофенона или замещенного бензофенона, например:



Трифенилметан, как и дифенилметан, получают путем алкилирования по Фриделю—Крафтсу, используя в качестве алкилирующего реагента хлороформ:



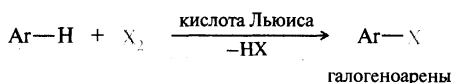
12.4. Химические свойства

Несмотря на высокую степень ненасыщенности аренов, для них не характерны реакции присоединения, свойственные алкенам и алкинам. Ненасыщенный характер бензола не выявляется с помощью общепринятых качественных реакций: бензол не обесцвечивает бромную воду в обычных условиях без катализатора, а раствор перманганата калия не обесцвечивается даже при длительном кипячении с бензолом. Причина отличия свойств аренов от других классов ненасыщенных соединений заключается в наличии высокой энергии сопряжения ароматической системы кольца (у бензола 150,5 кДж/моль), поэтому арены предпочтительно вступают в такие реакции, в результате которых сохраняется ароматичность, т. е. в реакции замещения.

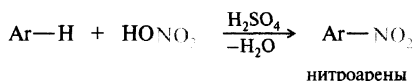
Реакции замещения используются для получения многих типов ароматических соединений. Эти реакции позволяют осуществить прямое введение в кольцо ряда заместителей, которые в свою очередь могут быть модифицированы желаемым образом, что расширяет возможности получения разнообразных производных аренов.

Основные реакции замещения, рассматриваемые в этой главе, представлены ниже:

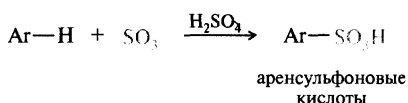
Галогенирование



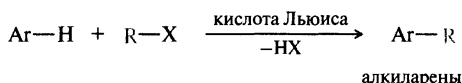
Нитрование



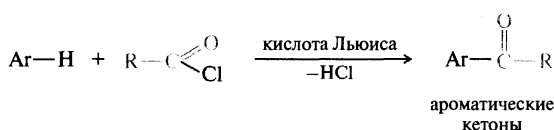
Сульфирование



Алкилирование



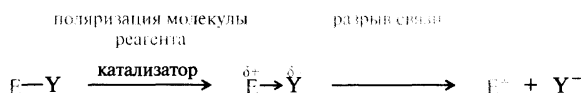
Ацилирование



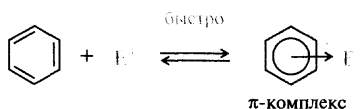
Реакции галогенирования, нитрования, сульфирования осуществляются почти со всеми ароматическими соединениями, алкилирование и ацилирование — только с соединениями, не содержащими электроноакцепторных заместителей в кольце. Для понимания сущности реакций замещения и прогнозирования их результата необходимо изучить механизм этих химических процессов.

12.4.1. Механизм реакций электрофильного замещения в ароматическом кольце

Электронная плотность π -сопряженной системы бензольного кольца, расположенная над и под плоскостью цикла, образуемого атомами углерода (см. рис. 2.12), экранирует атомы углерода от атаки нуклеофильными реагентами, а сама является удобным объектом для атаки электрофильными реагентами. Большинство реакций протекает по механизму электрофильного замещения S_E , включающему ряд последовательных стадий. Как правило, электрофильные реагенты генерируются в процессе реакции при помощи катализаторов и соответствующих условий.

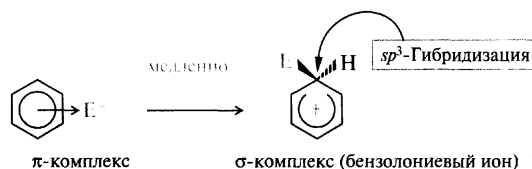


Образование π -комплекса. Первоначальная атака электрофилом π -электронного облака кольца приводит к координации реагента с π -системой и образованию комплекса донорно-акцепторного типа, называемого π -комплексом. Образование π -комплекса является быстрой обратимой стадией, ароматическая система при этом не нарушается:

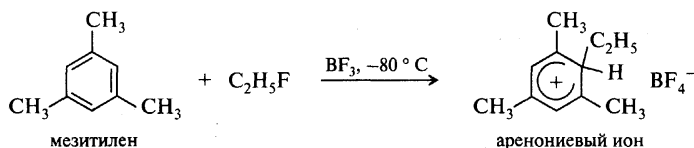


Получены и зафиксированы некоторые π -комплексы, например, бензола с бромом или иодом (в соотношении 1 : 1), бензола с хлоридом алюминия (в соотношении 1 : 2). Тoluол при -78°C образует с хлороводородом комплекс состава 1 : 1. Если заменить HCl на DCl, то также возникает π -комплекс. Его распад не приводит к замещению атомов водорода кольца на дейтерий. Это свидетельствует о том, что связь $\text{C}_{\text{ар}}-\text{H}$ на стадии образования π -комплекса не разрывается.

Образование σ -комплекса. Чтобы реакция замещения осуществилась, необходимо преобразование π -комплекса в σ -комплекс. На этой медленной стадии электрофил образует ковалентную связь с атомом углерода за счет двух электронов π -системы кольца, что сопровождается переходом данного атома углерода из sp^2 - в sp^3 -гибридное состояние и нарушением ароматической системы. Четыре π -электрона из ароматического секстета распределяются между пятью атомами углерода цикла, а молекула превращается в карбокатион — бензолониевый ион (в общем случае для аренов — арениониевый ион):



В некоторых случаях арениониевые ионы удалось даже выделить и охарактеризовать. Например, при взаимодействии мезитилена с этилфторидом в присутствии трифторида бора BF_3 при низких температурах арениониевый ион был получен в виде соли оранжевого цвета с температурой плавления -15°C :



Образование σ -комплекса обычно (но не всегда) является стадией, определяющей скорость всей реакции электрофильного замещения.

Стабилизация σ -комплекса. В реакциях электрофильного присоединения в ряду алкенов стабилизация σ -комплекса (карбокатиона) происходила путем

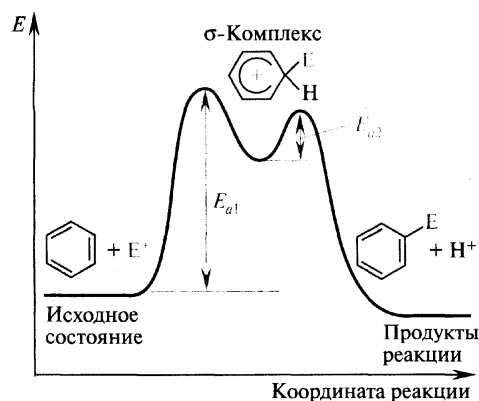
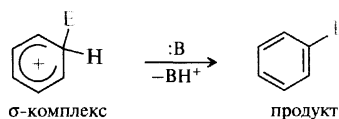
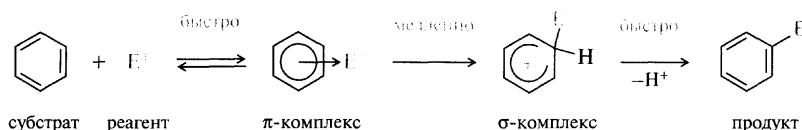


Рис. 12.1. Энергетическая диаграмма реакции электрофильного замещения в бензоле

присоединения нуклеофила (см. 8.4.1). Но для бензолониевого иона более выгодным является другой путь стабилизации, а именно путь отщепления от σ -комплекса протона с помощью основания. При этом за счет двух электронов разрывающейся ковалентной связи $\text{C}-\text{H}$ восстанавливается замкнутая π -система кольца, т. е. происходит возврат молекулы в ароматическое состояние:



Суммируя вышесказанное, реакцию электрофильного замещения в бензоле можно представить в виде последовательно протекающих стадий:



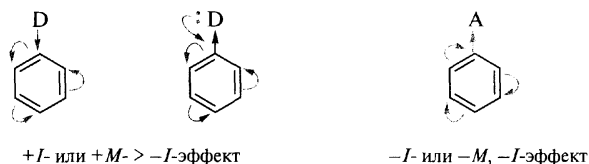
Энергетический профиль реакции приведен на рис. 12.1.

Поскольку молекула бензола является сопряженной системой с равномерным распределением электронной плотности, то при взаимодействии с электрофилом равновероятна атака любого из шести атомов углерода ароматического кольца, что приводит к единственному монозамещенному продукту.

12.4.2. Влияние заместителей на реакционную способность и ориентацию электрофильного замещения

Заместители в бензольном кольце нарушают равномерность распределения π -электронного облака и тем самым оказывают влияние на реакционную способность кольца.

- Электронодонорные заместители (D) повышают электронную плотность кольца и увеличивают скорость реакции электрофильного замещения, такие заместители называют *активирующими*.
- Электроноакцепторные заместители (A) понижают электронную плотность кольца и уменьшают скорость реакции, их называют *деактивирующими*.

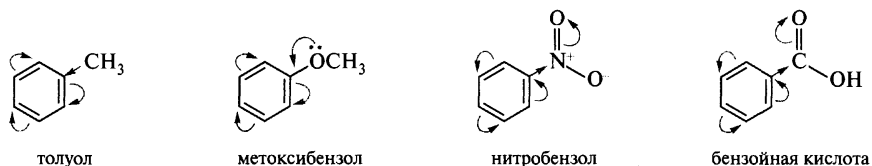


Имеющийся в кольце заместитель не только влияет на реакционную способность, но и проявляет ориентирующее действие по отношению к вновь вступающему электрофилу. На основании большого фактического материала, а также данных квантовохимических расчетов, характеризующих распределение электронных плотностей на атомах кольца, выведены закономерности, определяющие влияние природы заместителя на ориентацию электрофила в реакции электрофильного замещения.

Правила ориентации в монозамещенных аренах. Ориентирующее влияние заместителей обусловлено их электронными эффектами (статический фактор) и стабильностью промежуточно образующихся аренииевых ионов — σ -комплексов (динамический фактор).

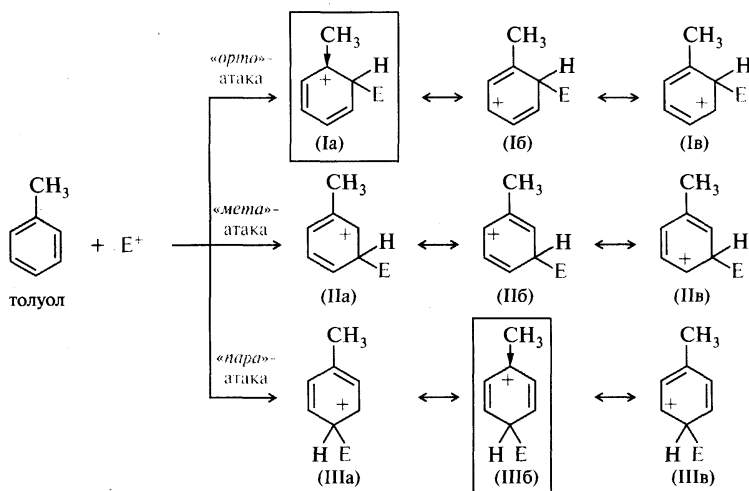
Статический фактор отражает распределение электронной плотности в молекуле субстрата. Например, в толуоле и метоксибензоле, где электронодонорные группы CH_3 (+I-эффект) и OCH_3 (+M- > -I-эффекты) повышают электронную плотность на всех атомах углерода кольца, но особенно в *орто*- и *пара*-положениях, т. е. активируют эти положения больше, чем *мета*-положения.

В нитробензоле и бензойной кислоте электроноакцепторные нитрогруппа и карбоксильная группа ($-I$ - и $-M$ -эффекты) понижают электронную плотность кольца, причем *орто*- и *пара*-положения дезактивируются больше, чем *мета*-положения:

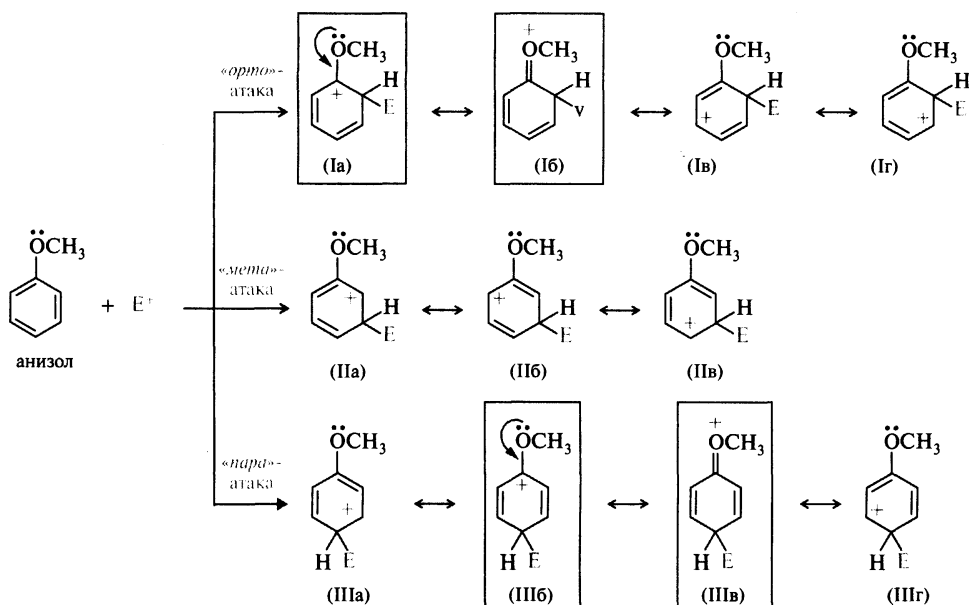


Динамический фактор, т. е. стабилизирующее или дестабилизирующее влияние заместителя на образующиеся в ходе реакции арениевые ионы, имеет важнейшее значение. Заместители оказывают различное влияние на энергию активации трех возможных переходных состояний. Дезактивирующие заместители дестабилизируют σ -комплекс и увеличивают энергию активации стадии, приводящей к его образованию. Группы, активирующие бензольное кольцо, стабилизируют σ -комплекс, снижают его энергию и энергию активации образования σ -комплекса.

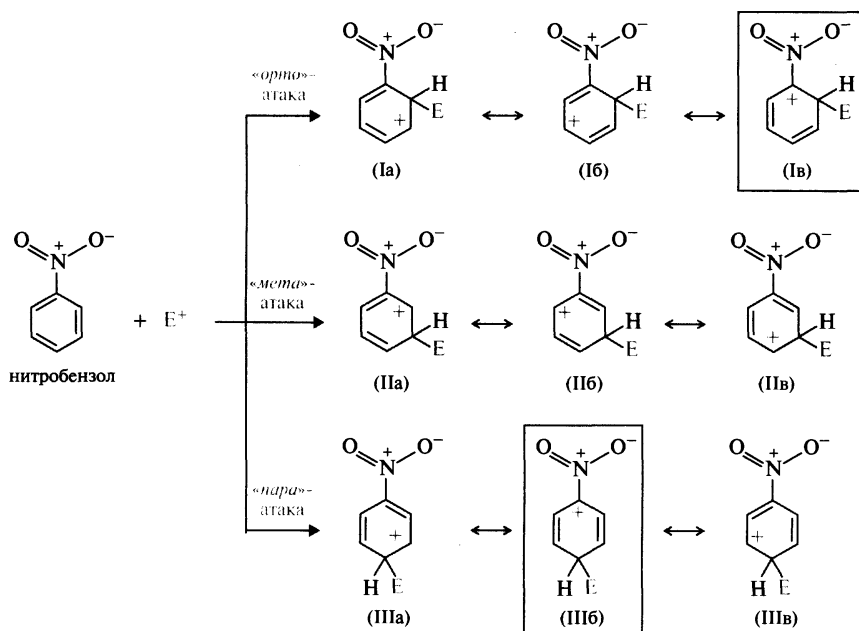
Рассмотрим граничные (предельные) структуры σ -комплекса, вносящие вклад в его стабилизацию на примере толуола. При взаимодействии толуола с электрофилом E^+ атака в *орто*- и *пара*-положения приводит к большей стабилизации интермедиата. В структурах (Ia) и (IIIб) положительный заряд в заметной степени компенсируется вследствие смещения электронной плотности от донорной метильной группы. При атаке в *мета*-положение такой компенсации не происходит.



В анизоле интермедиаты, образующиеся при атаке в *орто*- и *пара*-положения кольца, стабилизированы в еще большей степени, так как неподеленная пара электронов атома кислорода метоксигруппы также участвует в делокализации положительного заряда, что представлено граничными структурами (Iб) и (IIIв).



Электроноакцепторные заместители, например, нитрогруппа, дестабилизируют все три возможных σ -комплекса, но при этом σ -комплекс, возникающий при атаке в *мета*-положение, дестабилизирован в меньшей степени. При атаке электрофилом в *орто*- и *пара*-положения в граничных структурах интермедиата (Iv) и (IIIб) одноименные заряды оказываются у соседних атомов. Эти структуры наиболее невыгодны, обладают высокой энергией и вносят лишь небольшой вклад в стабилизацию интермедиата:



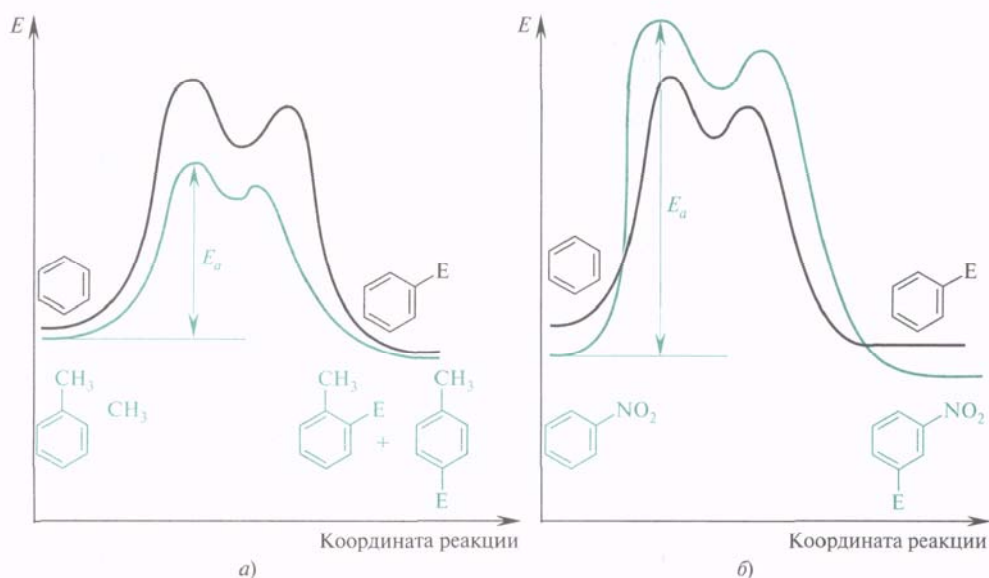


Рис. 12.2. Энергетические диаграммы реакции электрофильного замещения в ароматическом ядре при атаке незамещенного кольца и кольца с электронодонорным (а) и электроноакцепторным (б) заместителями

Приведенные рассуждения можно проиллюстрировать энергетической диаграммой реакции электрофильного замещения на сравнительных примерах двух пар соединений: бензола и толуола (рис. 12.2, а) и бензола и нитробензола (рис. 12.2, б).

По влиянию статических и динамических факторов на реакционную способность и ориентацию в реакциях электрофильного замещения заместители можно разделить на ряд типов, представленных в табл. 12.2.

- К заместителям I рода относятся электронодонорные, активирующие группы.
- К заместителям II рода — электроноакцепторные, дезактивирующие группы.

Исключение составляют галогены. Вследствие преобладания отрицательного индуктивного эффекта галогены дезактивируют кольцо и уменьшают скорость реакции по сравнению с незамещенным бензолом. В то же время положительный мезомерный эффект, обусловленный наличием у галогенов неподеленной пары электронов, оказывает стабилизирующее влияние на образующиеся σ -комплексы. Это еще раз подтверждает важнейшую роль динамического фактора в электрофильном замещении. Ниже приведено электронное влияние атома хлора на стабилизацию σ -комплекса при атаке электрофильным реагентом *орто*- и *пара*-положений бензольного кольца:

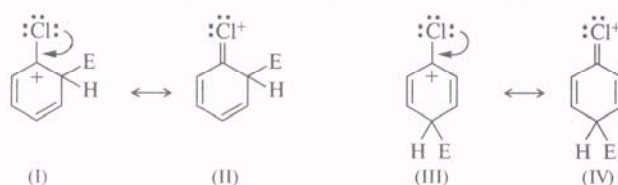


Таблица 12.2. Влияние заместителей в ароматическом ядре на реакционную способность и ориентацию электрофильного замещения

Заместители	Тип эффекта	Влияние на реакционную способность	Преобладающее ориентирующее действие
Заместители I рода			
$-\text{NH}_2, -\text{NHR}, -\text{NR}_2, -\text{OH}$	$+M \gg -I$	$+++$	орто- и пара-
$-\text{O}^-$	$+M, +I$	$+++$	
$-\text{NHCOCH}_3, (-\text{NHCOR}), -\text{OCH}_3, (-\text{OR})$	$+M > -I$	$++$	
$-\text{CH}_3$ и другие алкильные группы	$+I$	$+$	
$-\text{C}_6\text{H}_5, -\text{CH}=\text{CH}_2$	$+M > -I$	$+$	
$-\text{F}, -\text{Cl}, -\text{Br}, -\text{I}$	$-I > +M$	$-$	
Заместители II рода			
$-\text{C}\equiv\text{N}, -\text{CHO}, -\text{COR}, -\text{COOH},$ $-\text{COOR}, -\text{SO}_3\text{H}$	$-I, -M$	$--$	мета-
$-\text{NR}_3^+, -\text{CF}_3, -\text{CCl}_3$	$-I$	$---$	
$-\text{NO}_2, -\text{N}_2^+$	$-I, -M$	$---$	

* Активируют сильно (+++), умеренно (++) , слабо (+); дезактивируют сильно (---), умеренно (--) , слабо (-).

Граничные структуры (II) и (IV) вносят наибольший вклад в стабилизацию σ -комплексов. Участие неподеленной пары электронов галогена в стабилизации интермедиата возможно только при атаке электрофилом орто- и пара-положений кольца, но не мета-положений.

Относительная реакционная способность, обусловленная влиянием заместителя, количественно изменяется в широком диапазоне. Она определяется природой заместителя и условиями конкретной реакции. Так, относительная скорость реакции бромирования толуола в 600 раз, а хлорирования в 300 раз выше, чем бензола, тогда как при нитровании толуол только в 30 раз реакционноспособнее бензола.

Правила ориентации позволяют предсказать преимущественное направление реакции и преобладание того или иного изомера в продуктах реакции. Надо помнить, что правила ориентации почти никогда не выполняются абсолютно. В продуктах большинства реакций могут одновременно содержаться орто-, мета- и пара-изомеры. Когда в ароматическом кольце присутствует заместитель I рода, в продуктах реакции, согласно статистическому распределению, должно было бы быть 66,7% орто-изомера (два орто-положения) и 33,3% пара-изомера. Чаще образуется большее количество продуктов пара-замещения и реже — орто-замещения. Одна из основных причин этого заключается в действии стерического фактора. Объемный заместитель затрудняет атаку в соседнее орто-положение.

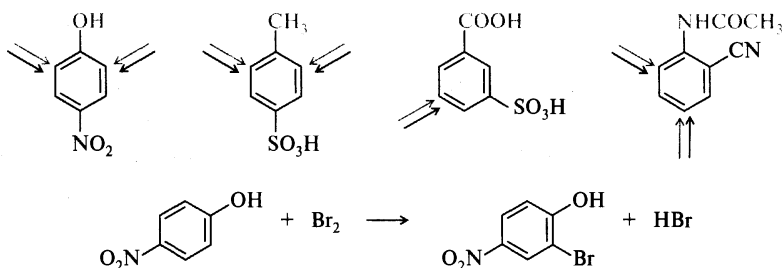
Соотношение изомеров в продуктах реакции нитрования различных производных бензола показано в табл. 12.3.

Таблица 12.3. Соотношение продуктов нитрования некоторых замещенных аренов C_6H_5-X

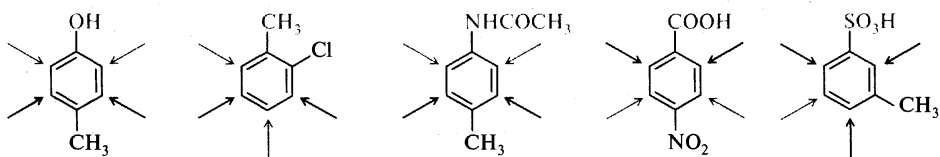
X	Соотношение продуктов, %			X	Соотношение продуктов, %		
	орто-	мета-	пара-		орто-	мета-	пара-
CH ₃	58	4	38	C(CH ₃) ₃	16	11	73
OCH ₃	44	—	56	COOH	22	76	2
F	12	—	88	CONH ₂	27	70	3
Cl	30	1	69	NO ₂	6	94	—
Br	37	1	62	SO ₃ H	19	80	1
OH	55	—	45	N ⁺ (CH ₃) ₃	—	89	11
NHCOCH ₃	20	—	80				

Селективность замещения зависит и от активности реагента. Чем более реакционноспособна атакующая частица, тем меньшее предпочтение она оказывает *пара*-положению по сравнению с *мета*-положением.

Правила ориентации в дизамещенных аренах. В дизамещенных производных бензола ориентирующее влияние заместителей будет *согласованным*, если заместители направляют электрофильный реагент в одни и те же положения кольца. Примером согласованной ориентации является реакция бромирования 4-нитрофенола:

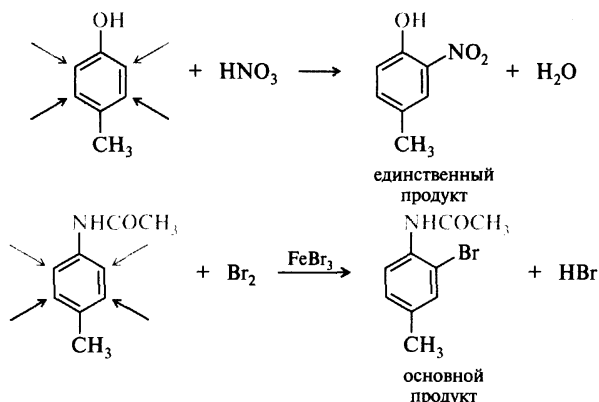


Возможны случаи и *несогласованной* ориентации, когда ориентирующее влияние одного заместителя не совпадает по направлению с влиянием другого заместителя:

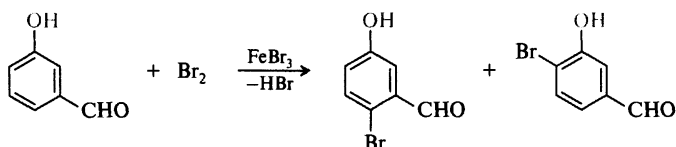


При несогласованной ориентации заместители конкурируют между собой, что приводит к образованию смеси продуктов. Но и в этих случаях можно предсказать основное направление реакции, руководствуясь следующими обобщениями.

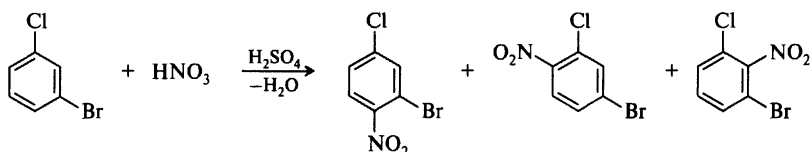
Если в бензольном кольце имеются сильная и слабая активирующие группы, то ориентация в основном определяется сильной группой (на приведенных ниже схемах показаны цветом):



Если в бензольном кольце имеются активирующая и дезактивирующая группы, то ориентация электрофильного реагента определяется главным образом активирующей группой:

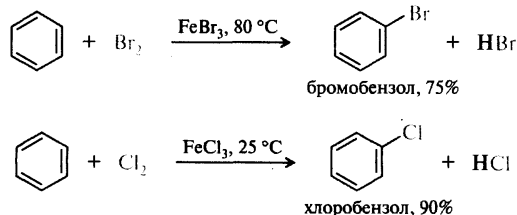


Атакующий электрофил, как правило, не замещает водород в кольце между двумя заместителями, находящимися в *мета*-положении относительно друг друга (даже если это следует из согласованной ориентации). Атаку электрофила затрудняют стерические препятствия, что особенно важно, когда с кольцом связаны объемные заместители. Так, продукты нитрования *м*-бромохлоробензола образуются в соотношении 62 : 37 : 1 соответственно приведенной схеме:



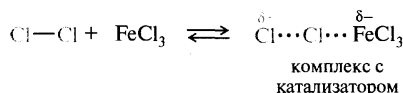
12.4.3. Важнейшие реакции моноядерных аренов

Галогенирование. Бензол в обычных условиях не взаимодействует с хлором или бромом. Реакция протекает только в присутствии катализаторов — кислот Льюиса, которыми чаще всего служат безводные галогениды алюминия (AlCl_3 , AlBr_3), железа (FeCl_3 , FeBr_3), хлориды олова (SnCl_4) и титана (TiCl_4), фторид бора (BF_3). В результате бромирования или хлорирования бензола образуются соответствующие галогенозамещенные производные:

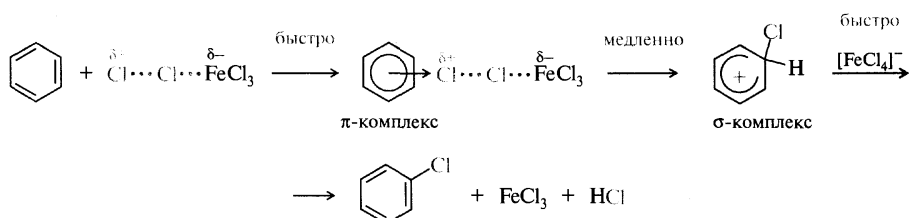


Роль катализатора заключается в поляризации нейтральной молекулы галогена, ведущей к образованию электрофильной частицы. При взаимодействии молекулы галогена с кислотой Льюиса образуется комплекс, в котором связь между атомами галогена сильно поляризована. В качестве электрофила выступает положительный конец поляризованной молекулы галогена.

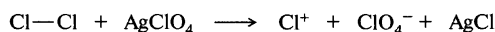
Генерирование электрофильного реагента



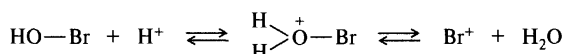
Механизм реакции хлорирования бензола может быть представлен следующей схемой:



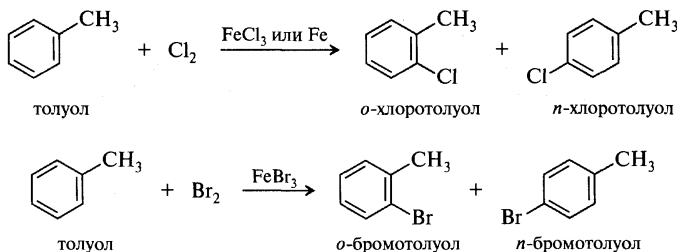
Хлорирование хлор-катионом может осуществляться при действии хлором в присутствии перхлората серебра:



Хлорноватистая и бромноватистая кислоты в кислой среде также генерируют галоген-катионы:



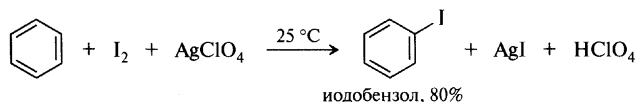
Алкилбензолы, вследствие электронодонорного эффекта алкильных групп, более реакционноспособны в реакциях электрофильного замещения, чем бензол. Хлорирование и бромирование алкилбензолов происходят в мягких условиях, в присутствии небольших количеств катализатора — FeCl_3 , FeBr_3 или AlCl_3 (иногда к реакционной смеси добавляют просто железные опилки):



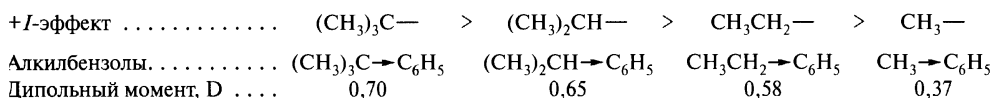
Соотношение *орто*-, *пара*- и *мета*-изомерных продуктов в реакции хлорирования составляет 55 : 43 : 2 соответственно; в реакции бромирования образуются *орто*- и *пара*-изомеры в соотношении 33 : 67.

Реакция аренов с фтором протекает слишком бурно, и уже при комнатной температуре происходит деструкция молекул субстрата. Прямое фторирование аренов молекулярным фтором (разбавленным азотом) можно провести лишь при низких температурах (-70°C).

В реакциях галогенирования иод проявляет самую низкую реакционную способность среди всех галогенов. Непосредственно с молекулярным иодом реагируют только активные ароматические соединения — анилин или фенол в щелочной среде. Для иодирования других аренов можно использовать хлорид иода $\text{I}-\text{Cl}$. Более высокая электроотрицательность хлора обуславливает возможность участия иода в качестве электрофила. Другой путь иодирования заключается в добавлении в реакционную смесь перхлората серебра:



Гиперконъюгация. Положительный индуктивный эффект алкильных групп, связанных с кольцом, убывает в последовательности от *трет*-бутильного заместителя к метильному. В такой же последовательности уменьшаются дипольные моменты соответствующих алкилбензолов в газовой фазе:

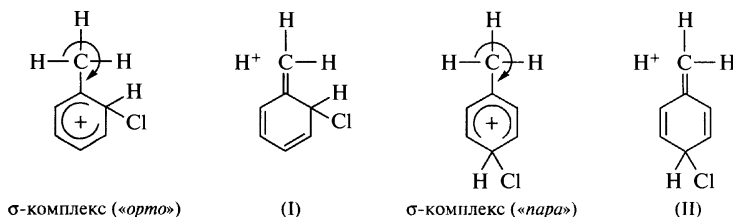


Исходя из этого можно предполагать, что скорость реакции электрофильного замещения должна возрастать при переходе от толуола к *трет*-бутилбензолу. В действительности же последовательность изменения скорости реакций хлорирования и бромирования гомологов бензола оказалась прямо противоположной направлению изменения индуктивного эффекта заместителей в кольце:

Относительные скорости реакции хлорирования алкилбензолов

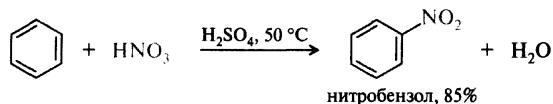
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{CH}_3)_3$
100	94	51	32

Для объяснения наблюдаемого явления было введено понятие *гиперконъюгации* (*сверхсопряжения*). Это понятие определяют как эффект σ, π -сопряжения, при котором происходит перекрывание орбитали связи $\text{C}-\text{H}$ и p -орбитали бензольного кольца. Считается, что в нейтральных молекулах в основном состоянии гиперконъюгация не проявляется, но это явление может иметь важное значение в карбокатионах и свободных радикалах. Повышенная активность толуола по сравнению с другими алкилбензолами в реакциях хлорирования и бромирования объясняется дополнительным вкладом в стабилизацию арениониевых ионов (σ -комплексов) граничных структур (I) и (II), в которых электроны связей $\text{C}-\text{H}$ участвуют в делокализации положительного заряда в бензольном кольце:

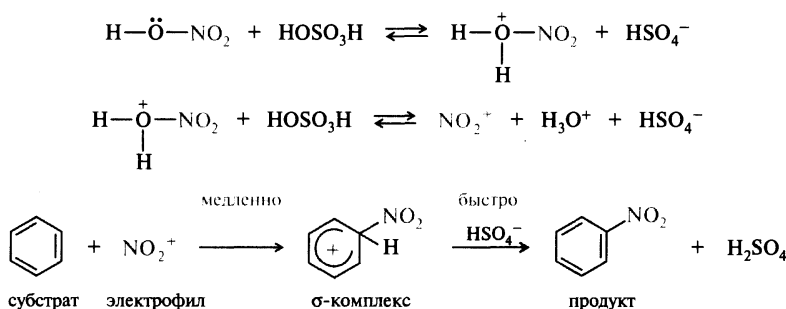


Если принять, что эффект гиперконъюгации зависит от наличия связей С—Н, а σ -связи С—С не дают сравнимого по величине эффекта, то максимальное влияние алкильной группы на кольцо должно наблюдаться в случае метильного заместителя и отсутствовать у *трет*-бутильного заместителя. Однако в ряде случаев было показано, что аномальное влияние алкильных групп определяется не гиперконъюгацией, а растворителем, который в разной степени сольватирует каждую алкильную группу.

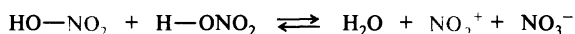
Нитрование. Бензол реагирует с концентрированной азотной кислотой очень медленно даже при нагревании. При действии же смесью концентрированных азотной и серной кислот (нитрующая смесь) легко происходит замещение водорода в кольце на нитрогруппу:



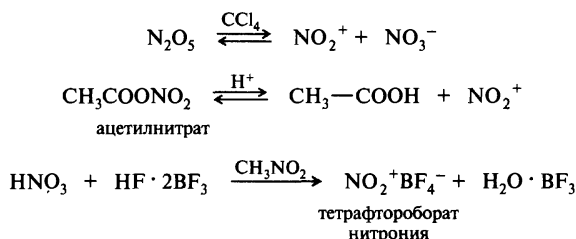
Серная кислота, как очень сильная кислота, протонирует азотную кислоту по гидроксильной группе и тем самым облегчает диссоциацию азотной кислоты с образованием активного электрофильного реагента — нитроил-катиона NO_2^+ (иона нитрония):



Электрофильную частицу — нитроил-катион — можно генерировать и другими способами. Он образуется и в самой азотной кислоте за счет самопротонирования, когда одна молекула азотной кислоты выступает в роли кислоты, а другая — основания. Равновесие в этой реакции сдвинуто влево (степень ионизации составляет примерно 4%), поэтому сама азотная кислота как нитрующий реагент не очень активна:

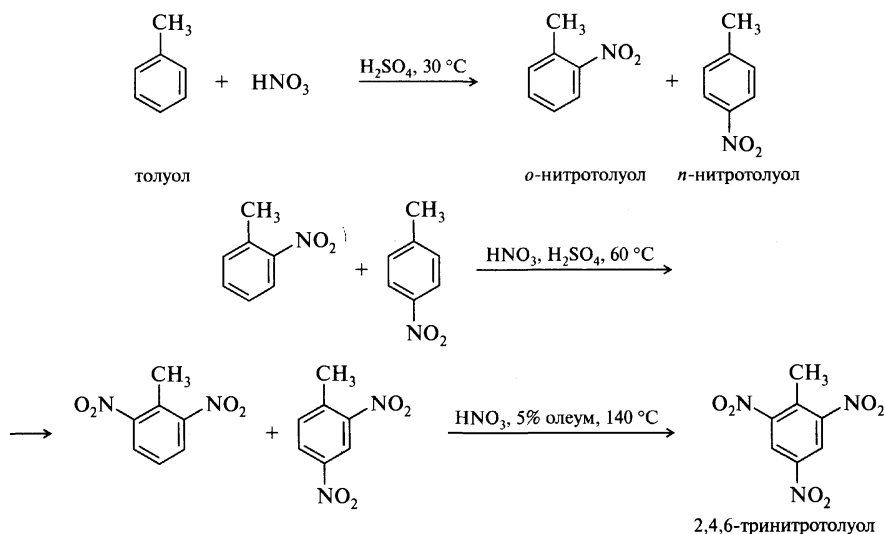


В качестве других источников нитроил-катиона используются оксид азота(V), ацетил-нитрат (смешанный ангидрид азотной и уксусной кислот), тетрафтороборат нитрония:



Бензол сравнительно легко нитруется ацетилнитратом и еще легче тетрафтороборатом нитрония. Если нитрование нужно провести в безводных условиях, то применяют оксид азота(V) в тетрахлорометане.

Алкилбензолы в реакциях нитрования более реакционноспособны, чем бензол. Они нитруются смесью азотной и серной кислот в мягких условиях, в результате чего образуются *орто*-, *мета*- и *пара*-изомеры нитротолуолов в соотношении 58 : 4 : 38. Смесь *орто*- и *пара*-нитротолуолов можно нитровать дальше в более жестких условиях до получения 2,4,6-тринитротолуола, называемого тротилом или толом.



Реакция нитрования алкилбензолов чувствительна к объему алкильных заместителей. Роль стерического фактора хорошо иллюстрируется увеличением выхода *пара*-изомера и уменьшением выхода *орто*-изомера при переходе от толуола к *трет*-бутилбензолу (табл. 12.4).

Реакционная способность аренов в реакции нитрования еще больше увеличивается, если в бензольном кольце содержится не одна, а несколько алкильных групп с согласованной ориентацией (*м*-крезол, мезитилен). Так, мезитилен с хорошим выходом нитруется мягким нитрующим реагентом — ацетилнитратом при низкой температуре:

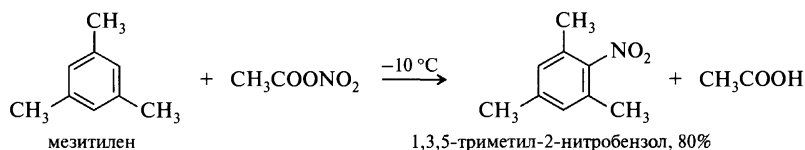
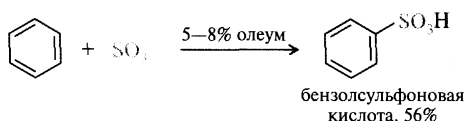


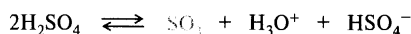
Таблица 12.4. Соотношение продуктов нитрования некоторых алкилбензолов $\text{C}_6\text{H}_5-\text{R}$

R	Соотношение нитропроизводных, %		
	<i>орто</i> -	<i>мета</i> -	<i>пара</i> -
CH_3	58	4	38
C_2H_5	45	7	48
$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	30	8	62
$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	16	11	73

Сульфирование. При взаимодействии бензола с серной кислотой или олеумом происходит замещение водорода в ароматическом ядре на сульфогруппу с образованием бензолсульфоновой кислоты. Распространенными сульфорирующими реагентами являются концентрированная серная кислота и олеум с различным содержанием оксида серы(VI). Бензол сульфруется дымящей серной кислотой при комнатной температуре:

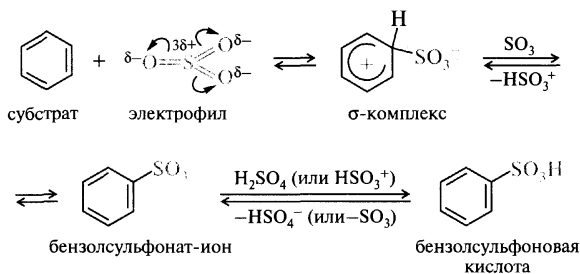


Механизм реакции сульфирования еще недостаточно изучен, возможно, из-за сложного состава реакционных смесей. Предполагается, что непосредственным сульфорирующим реагентом является оксид серы(VI). Даже если для сульфирования используется не олеум, а концентрированная серная кислота, оксид серы(VI) может образоваться в результате равновесной реакции

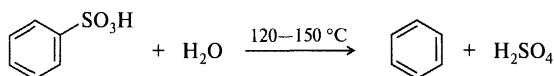


То, что оксид серы(VI) является электрофильным реагентом, подтверждается возможностью протекания реакций сульфирования без использования серной кислоты. В то же время имеются данные, что в водных растворах серной кислоты природа электрофильного реагента может изменяться в зависимости от концентрации кислоты. Считается, что в менее концентрированных растворах (вплоть до 80–85%) электрофилом служит протонированная форма оксида серы(VI) HSO_3^+ , в интервале 85–96% — оксид серы(VI) в серной кислоте.

В молекуле оксида серы(VI) за счет трех электроотрицательных атомов кислорода имеется дефицит электронной плотности на атоме серы, поэтому он является сильным электрофилом. Образующийся на медленной стадии σ -комплекс отщепляет протон, превращаясь в бензолсульфонат-ион. Затем уже этот анион протонируется серной кислотой, что приводит к бензолсульфоновой кислоте:



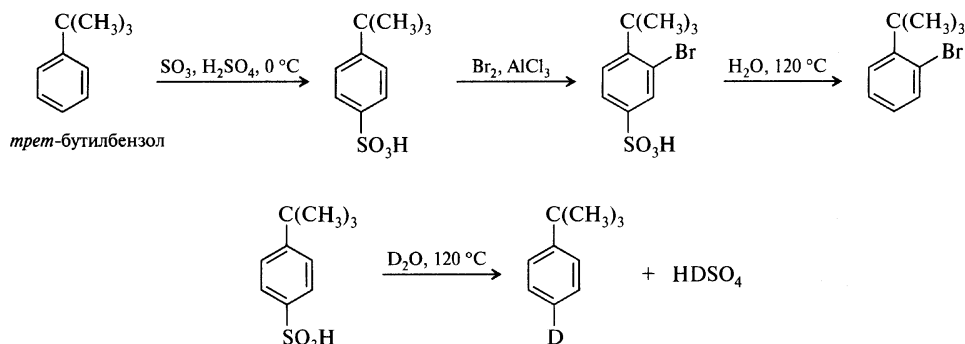
Каждая стадия реакции сульфирования обратима, и в целом весь процесс тоже обратимый. При обработке бензолсульфоновой кислоты перегретым водяным паром происходит обратная реакция — *десульфирование*:



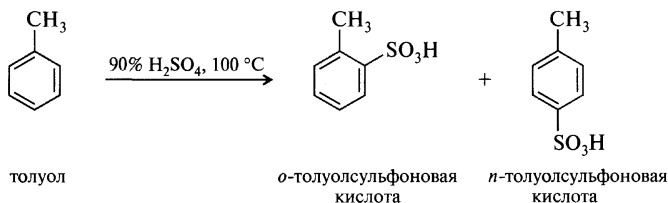
Это подтверждается возрастанием выхода продукта сульфирования при удалении воды в ходе реакции, например, добавлением оксида фосфора(V).

Обратимость реакции обусловлена, по-видимому, тем, что энергетические барьеры переходов от σ -комплекса к продуктам реакции и σ -комплекса в исходное состояние приблизительно одинаковы.

Обратимость реакции сульфирования позволяет использовать ее для временного блокирования — «защиты» — какого-либо положения кольца, например, при синтезе *орто*-замещенных алкилбензолов, а также для введения дейтериевой метки в кольцо:

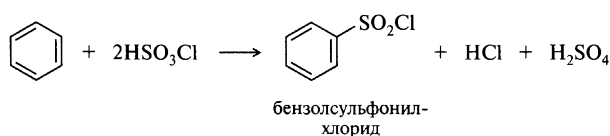


При сульфировании толуола образуется смесь *о*- и *п*-толуолсульфоновых кислот с небольшим количеством *мета*-изомера в соотношении 15 : 80 : 5 соответственно:



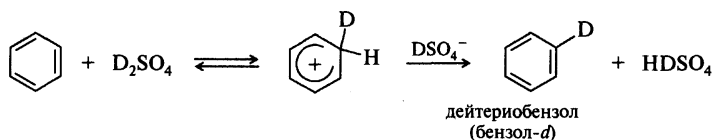
Эта реакция имеет практическое применение, так как *орто*-изомер используется для синтеза сахараина, а *пара*-изомер — для синтеза антисептика хлорамина-Т.

Одним из удобных способов получения сульфопроизводных бензола является взаимодействие с хлорсульфоновой кислотой — *сульфохлорирование*:



Преимущество сульфохлорирования заключается, во-первых, в том, что бензолсульфонилхлорид растворим в органических растворителях в отличие от бензолсульфоновой кислоты и его легче выделить из реакционной смеси. Во-вторых, он является удобным промежуточным соединением не только для получения сульфоновой кислоты (гидролизом при кипячении с водой), но также эфиров и амидов бензолсульфоновых кислот.

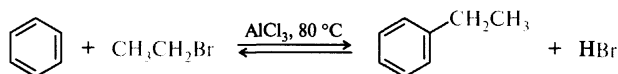
Дейтерирование. Атом водорода ароматического кольца можно заменить дейтерием при действии дейтерированной серной кислотой D_2SO_4 . Эта реакция происходит по механизму электрофильного замещения. Обмен H на D происходит быстрее, чем сульфирование кольца, и поэтому бензолсульфоновые кислоты практически не образуются:



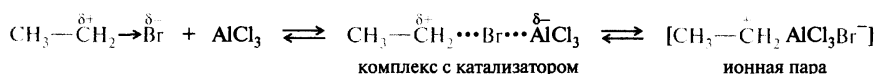
При использовании большого избытка дейтериосерной кислоты можно получить полностью дейтерированный бензол — **пердейтериобензол** (бензол- d_6).

Алкилирование. В результате этой реакции в бензольное ядро вводятся алкильные группы с образованием гомологов бензола. В качестве алкилирующих реагентов можно использовать галогеноалканы, алкены или спирты.

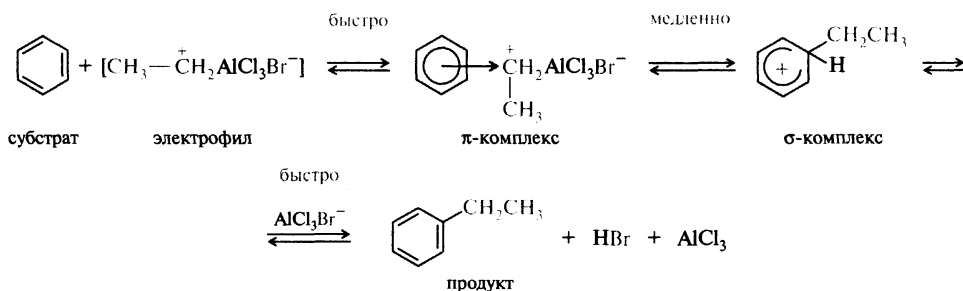
Алкилирование по **Фриделю—Крафтсу** (1877) осуществляется при действии на арены галогеноалканов в присутствии кислот Льюиса (галогениды алюминия, железа, олова, титана; фторид бора):



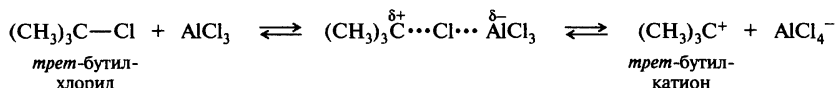
Катализатор — кислота Льюиса — поляризует связь углерод—галоген, увеличивая электрофильность реагента:



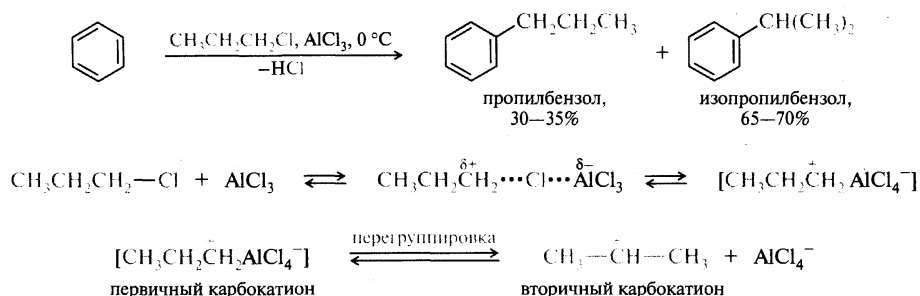
При алкилировании первичными галогеноалканами электрофильный реагент действует в виде комплекса с катализатором или ионной пары:



При переходе от первичных к третичным галогеноалканам возрастает способность к образованию стабильных карбокатионов и увеличивается тенденция к ионизации комплекса. Методами ИК- и ЯМР-спектроскопии были получены прямые доказательства образования *трет*-бутил-катионов при взаимодействии *трет*-бутилхлорида с $AlCl_3$ в безводном жидком хлороводороде:

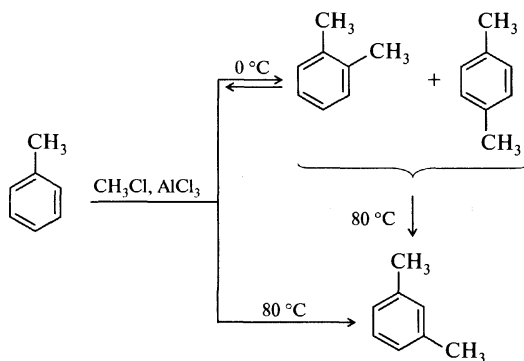


Реакция алкилирования имеет ряд ограничений. Во-первых, алкилирование по Фриделю—Крафтсу обратимо, и наряду с прямой реакцией протекает и обратная — *дезалкилирование*. Особенно легко дезалкилируется *трет*-бутилбензол. Во-вторых, соединения с электроноакцепторными заместителями в ароматическом кольце, дезактивирующими кольцо по отношению к электрофильным реагентам, в эту реакцию не вступают, например, алкилирование нитробензола не происходит. В-третьих, существенным ограничением является тенденция алкилирующего реагента перегруппировываться в более стабильный карбокатион. Например, при алкилировании бензола пропилхлоридом основным продуктом реакции является изопропилбензол (кумол), а не пропилбензол. Перегруппировки карбокатионов (см. 13.4.2) затрудняют получение алкилбензолов с неразветвленной цепью:

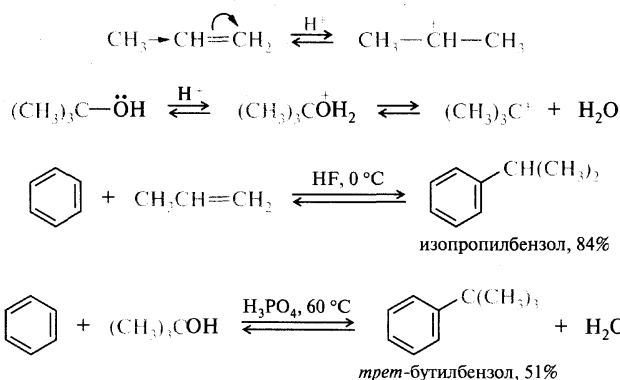


В-четвертых, образующиеся алкилбензолы более реакционноспособны в реакциях электрофильного замещения, чем сам бензол. Поэтому может происходить ди- и полиалкилирование бензольного кольца, причем легкость вступления в ароматическое ядро последующих алкильных групп возрастает с увеличением числа уже вступивших заместителей и может быть ограничена только стерическими факторами. Чтобы получить продукт моноалкилирования, бензол берется в большом избытке и реакция проводится при сравнительно низких температурах.

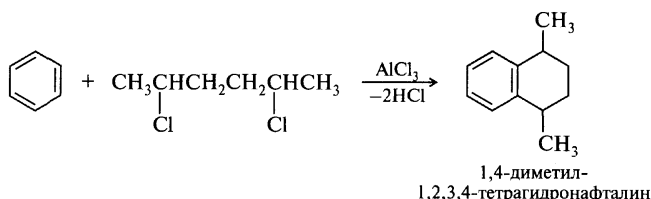
Алкилирующие реагенты действуют менее избирательно, чем другие электрофилы, особенно при высокой температуре. Так, алкилирование толуола метилхлоридом при 0 °С приводит в основном к получению *о*- и *п*-ксилолов, а при повышенной температуре преимущественно образуется *м*-ксилол. При нагревании *о*- и *п*-ксилолы превращаются в *мета*-изомер:



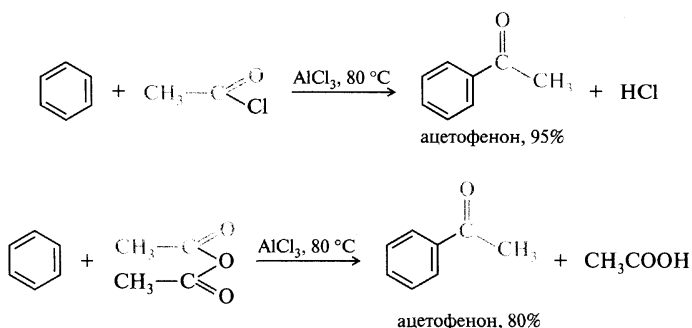
Кроме галогеноалканов, алкилирующими реагентами могут быть алкены и спирты. Электрофилами в этих случаях являются карбокатионы, образующиеся путем протонирования алкена или спирта в присутствии кислот:



Важным примером применения реакции алкилирования служит образование дополнительного цикла, что можно проиллюстрировать следующей реакцией:



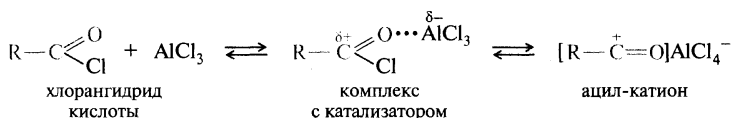
Ацилирование. Реакция ацилирования представляет собой важнейший метод синтеза ароматических кетонов путем замещения атома водорода в ядре на ацильную группу $\text{RCO}-$. В качестве ацилирующих реагентов чаще всего используются хлорангидриды RCOCl или ангидриды кислот $(\text{RCO})_2\text{O}$:



Ацилирование по Фриделю—Крафтсу осуществляется с участием катализаторов — кислот Льюиса. Реакцию обычно проводят в малополярных органических растворителях — сероуглероде, нитробензоле, тетрахлорометане, тетрахлорэтилене, хлорбензоле. Сероуглерод удобен тем, что не влияет на активность катализатора, однако он ядовит и чрезвычайно пожароопасен. В галоген-

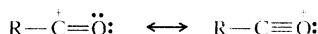
нопроизводных углеводородов и нитробензоле катализатор образует комплекс с растворителем, вследствие чего его активность несколько снижается.

Генерирование активной электрофильной частицы происходит вследствие координации хлорангидрида или ангидрида кислоты с хлоридом алюминия. Комплексообразование между реагентом и катализатором происходит по карбонильному атому кислорода. Затем этот комплекс ионизируется и образуется *ацил-катион*, который либо в свободном виде, либо в виде ионной пары и является электрофильным реагентом:

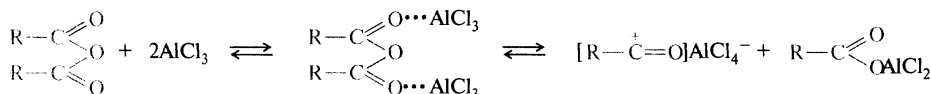


Существование кристаллической соли ацетилия $[\text{CH}_3\text{CO}]^+\text{SbF}_6^-$ было доказано методом рентгеноструктурного анализа. Ион ацетилия $[\text{CH}_3\text{CO}]^+$ был зарегистрирован методом ИК-спектроскопии в таком полярном растворителе, как нитробензол. Однако в неполярных растворителях более вероятно существование не свободных ионов, а комплексов с катализатором.

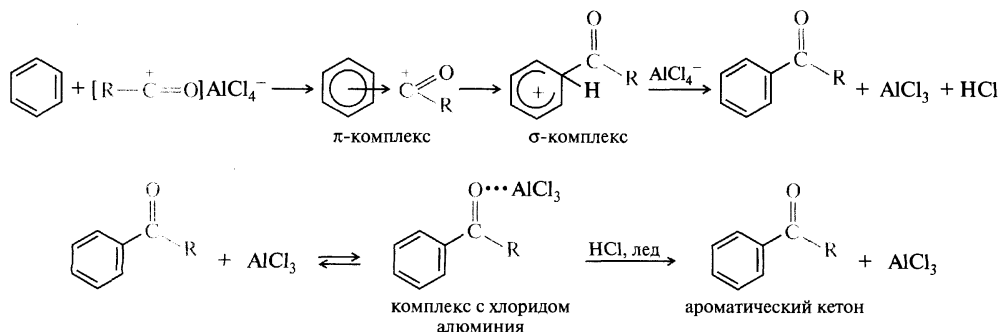
Ацилиевые ионы значительно устойчивее, чем карбокатионы, поскольку значительный вклад в их стабилизацию вносит структура с тройной связью углерод — кислород. В такой структуре каждый атом имеет октет электронов:



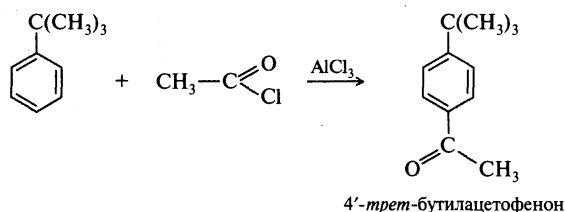
При генерировании электрофильной частицы из ангидрида карбоновой кислоты требуется не менее 2 моль катализатора на 1 моль ангидрида, так как половина катализатора расходуется на образование аддукта с «карбоксилатной» частью ангидрида:



В целом реакция ацилирования протекает по общему механизму электрофильного замещения в ароматическом ядре. Получающийся в результате реакции ароматический кетон образует комплекс с хлоридом алюминия. Чтобы выделить конечный продукт, комплекс разлагают хлороводородной кислотой со льдом:

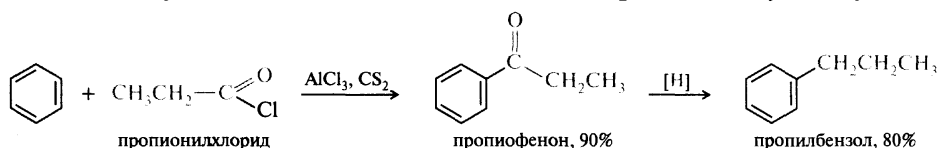


Ацилирование чувствительно к объему заместителя, связанного с кольцом, и протекает преимущественно в *para*-положение к объемной группе:

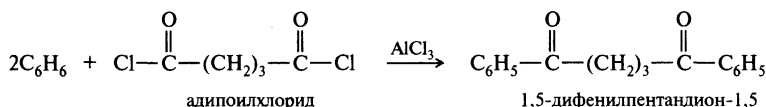


В приведенном примере содержание *para*-изомера составляет 98% от суммы продуктов.

Реакция ацилирования лишена тех недостатков, которые характерны для реакции алкилирования. Вводимая в кольцо карбонильная группа является электроноакцептором, она дезактивирует кольцо, и последующего ацилирования не происходит. Поэтому ацилирование с последующим восстановлением карбонильной группы можно использовать вместо алкилирования для введения одной алкильной группы в кольцо. Кроме того, поскольку посредством реакции алкилирования невозможно ввести в кольцо алкильный заместитель с тремя и более атомами углерода с неразветвленным углеродным скелетом, то ацилирование с последующим восстановлением позволяет решить и эту задачу:



Реакция ацилирования является не только важнейшим методом синтеза ароматических кетонов и алкилбензолов. Ароматические кетоны можно восстанавливать во вторичные спирты (см. 18.4.5), а используя магниорганические соединения, превращать в третичные спирты (см. 18.4.4). Из хлорангидридов двухосновных кислот можно получать дикетоны:

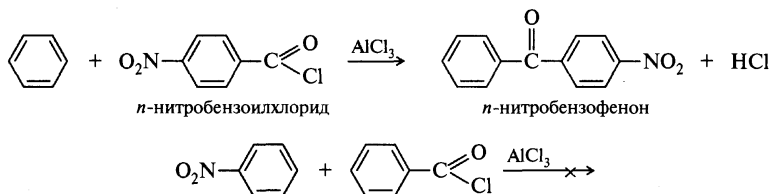


В ароматическое кольцо можно ввести и альдегидную группу. Реакция формилирования по Гаттерману—Коху осуществляется смесью оксида углерода(II) и хлороводорода в присутствии хлорида алюминия. При взаимодействии хлороводорода и оксида углерода(II) образуется формилхлорид, из которого в комплексе с хлоридом алюминия генерируется электрофил $[\text{H—C=O}]^+$:



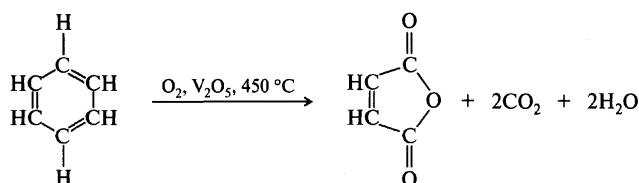
Реакция ацилирования осуществляется только со сравнительно активными аренами. Ее еще можно провести с галогенобензолами, содержащими в кольце

слабо дезактивирующий заместитель — атом галогена. Ацилирование аренов с сильными электроноакцепторными заместителями в кольце не происходит. Например, если необходимо синтезировать *n*-нитробензофенон, следует использовать *n*-нитробензоилхлорид и бензол, а не нитробензол и бензоилхлорид:



Реакции бензола с нарушением ароматической системы. Отличительной чертой бензольного кольца является устойчивость к реакциям, приводящим к потере ароматичности, например, реакциям окисления и присоединения.

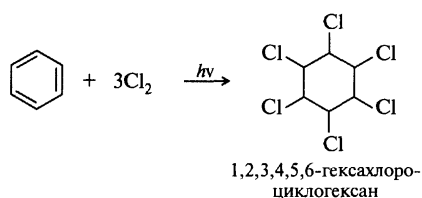
По отношению к действию окислителей бензол сходен с алканами. В обычных условиях на него не действуют такие сильные окислители, как азотная кислота, хромовая смесь, перманганат калия. В жестких условиях в присутствии катализатора оксида ванадия(V) бензол окисляется в малеиновый ангидрид:



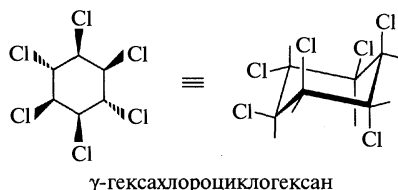
Реакция присоединения водорода к бензолу (гидрирование) также идет в жестких условиях в присутствии катализаторов гидрирования (Ni, Pt, Pd). Бензол в этой реакции превращается в циклогексан. Промежуточные продукты — циклогексадиен и циклогексен — выделить не удастся, так как они гидрируются быстрее, чем бензол. Однако обработка бензола литием или натрием в среде жидкий аммиак — этанол приводит к восстановлению ароматического кольца в циклогексадиен-1,4.



Еще одним примером реакции, сопровождающейся нарушением ароматической системы кольца, является присоединение хлора к бензолу при интенсивном ультрафиолетовом облучении:



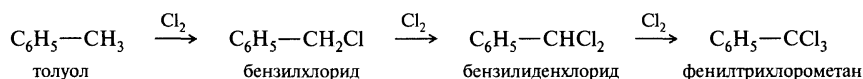
Образующийся в результате реакции гексахлороциклогексан (гексахлоран) широко использовался ранее в качестве инсектицида. Гексахлоран — сильный пищевой, контактный и дыхательный яд. Смертельная доза для мух составляет всего 10^{-12} г. Инсектицидным действием обладает один из девяти стереоизомеров гексахлороциклогексана (γ -гексахлороциклогексан), у которого три соседних атома хлора находятся в аксиальном положении, а другие три — в экваториальном:



Реакции боковых цепей в алкилбензолах. Наряду с реакциями замещения в ароматическом ядре для алкилбензолов характерны реакции, затрагивающие боковую цепь. Среди них наиболее важны реакции галогенирования и окисления.

Алкилбензолы вступают в реакцию радикального хлорирования и бромирования боковой цепи. Эта реакция протекает по цепному механизму, как и радикальное галогенирование алканов, и включает стадии инициирования, роста и обрыва цепи (см. 6.4.1). Для инициирования образования радикальных частиц используется освещение ультрафиолетовым светом (фотолиз) или высокие температуры — $450\text{--}500^\circ\text{C}$ (термолиз).

При фотохимическом или термическом хлорировании толуола возможно замещение всех трех атомов водорода, при этом каждый последующий атом замещается труднее предыдущего. Поэтому реакцию можно останавливать на любой стадии с целью получения любого из трех возможных продуктов хлорирования:

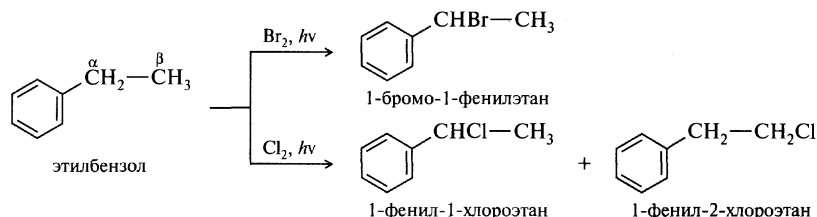


При бромировании толуола возможно замещение бромом не более двух атомов водорода боковой цепи.

Реакции в боковую цепь могут иницироваться и другими способами. Так, толуол легко бромруется *N*-бромосукцинимидом в присутствии пероксидов, генерирующих радикалы брома:



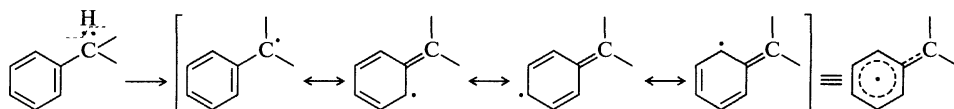
В алкилбензолах с более сложной боковой цепью, чем метил, есть некоторые отличия в региоселективности в реакциях бромирования и хлорирования. Бромирование этилбензола протекает региоселективно и приводит исключительно к 1-бromo-1-фенилэтану; хлорирование этилбензола — к двум продуктам с подавляющим преобладанием 1-фенил-1-хлорэтана (10 : 1):



В этом и других случаях для алкилбензолов с более сложной боковой цепью предпочтительным является замещение атомов водорода у атома углерода, связанного с кольцом — «бензильных водородов». Можно отметить и более высокую реакционную способность бензильных водородов в реакции радикального замещения. Так, скорость замещения бензильного водорода бромом в толуоле в 3,3 раза выше, чем водорода у третичного атома углерода в алканах и в 10^8 раз выше, чем водорода в метане. Селективность реакции галогенирования алкилбензолов и их высокая реакционная способность обусловлена двумя причинами. Во-первых, энергия связи C—H в бензильном положении (314 кДж/моль) меньше, чем связи C—H у третичного атома углерода (376 кДж/моль). Во-вторых, реакция радикального галогенирования осуществляется в соответствии с правилом:

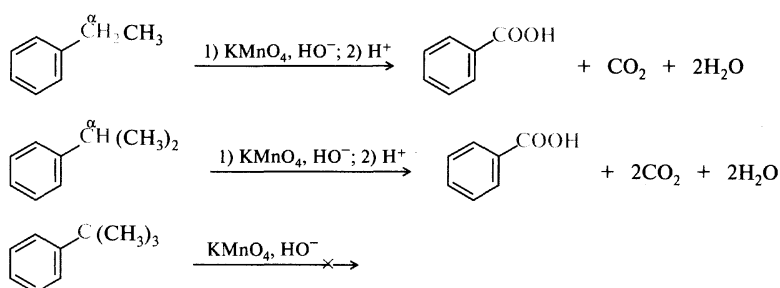
⚠ чем стабильнее радикал, тем легче и быстрее он образуется.

При гомолитическом разрыве связи C—H у α-атома углерода в алкилбензолах образуются стабильные радикалы, в которых делокализация неспаренного электрона осуществляется с участием π-системы кольца:

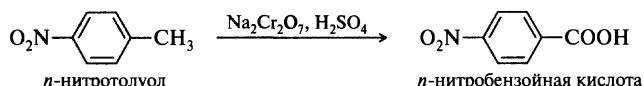


Реакция бромирования региоселективна, атом брома избирательно замещает бензильный атом водорода. Более реакционноспособный атом хлора проявляет меньшую селективность, хотя и в этом случае предпочтительно замещается бензильный атом водорода.

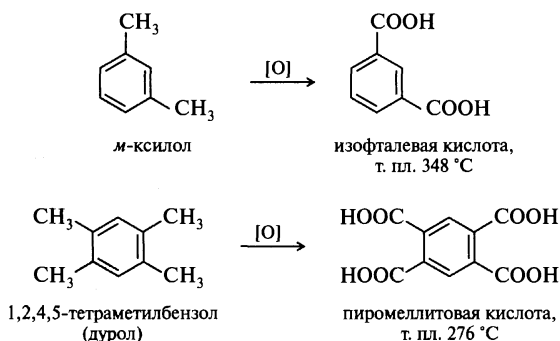
Алкилбензолы, в которых с бензольным кольцом связана первичная или вторичная алкильная группа, окисляются щелочным раствором перманганата калия в соответствующие бензойные кислоты. Независимо от длины и разветвленности боковой углеродной цепи окислению всегда подвергается α-атом углерода. Третичные алкильные группы, у которых нет бензильных атомов водорода, практически не окисляются в этих условиях:



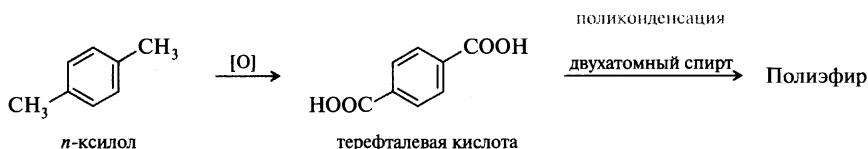
Если в бензольном кольце имеются сильные электроноакцепторные группы, то в качестве окислителя используют хромовую смесь:



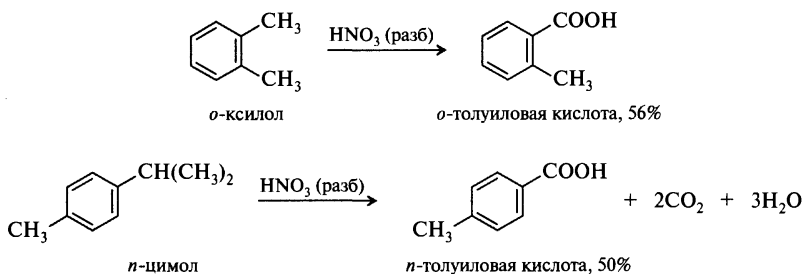
Реакция окисления боковых цепей алкилбензолов используется в целях их идентификации. Число и относительное положение боковых цепей можно определить, окисляя алкилбензолы в соответствующие кислоты и затем идентифицируя кислоты, например, по температурам плавления самих кислот или их производных:



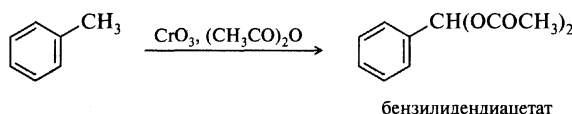
Подобные реакции окисления используют для синтеза важных в промышленном отношении кислот. Приблизительно 5 млн т терефталевой кислоты в год, которая является исходным сырьем для получения полиэфирных материалов, синтезируют окислением *n*-ксилола кислородом в присутствии катализаторов — солей кобальта(III):



Можно осуществить и селективное окисление одной из алкильных групп в присутствии другой. Например, используя горячую разбавленную азотную кислоту, удастся окислить одну из метильных групп в *o*-ксилоле или изопропильную группу в *n*-изопропилтолуоле (*n*-цимоле):

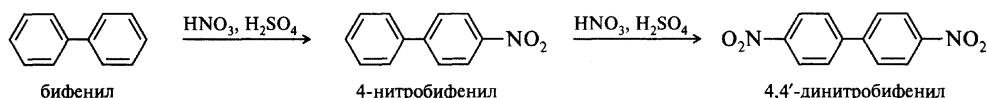


Метильную группу, связанную с кольцом, можно окислить и в альдегидную группу, но образующийся альдегид, легко претерпевающий дальнейшее окисление, необходимо непрерывно удалять из реакционной смеси. В качестве окислителя можно использовать оксид хрома(VI) в уксусном ангидриде. Образующийся альдегид удаляется в виде диацетата:

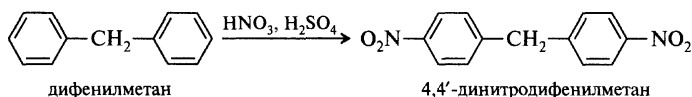


12.4.4. Важнейшие реакции многоядерных аренов с изолированными кольцами

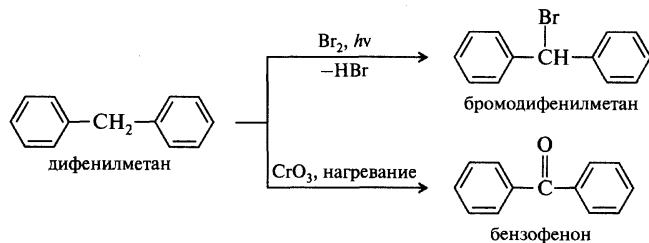
Бифенил содержит сопряженную систему, включающую два бензольных кольца, и у него ярко выражена склонность к реакциям электрофильного замещения. Электрофил атакует бензольные кольца предпочтительно в *пара*-положения, где меньше сказываются пространственные препятствия. Например, при нитровании бифенила одна нитрогруппа вступает в *пара*-положение одного кольца, а вторая — в *пара*-положение другого кольца:



В дифенилметане и трифенилметане бензольные кольца изолированы и между ними нет сопряжения. По своей реакционной способности эти соединения напоминают толуол. Для дифенилметана в основном, а для трифенилметана исключительно электрофильное замещение осуществляется в *пара*-положение к метиленовой или метиновой группе. Такая ориентация электрофила определяется пространственными факторами и является следствием экранированности *орто*-положений соседними бензольными кольцами.

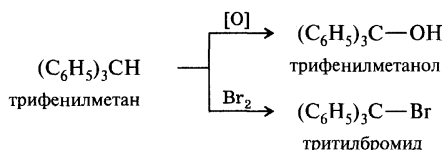


Метиленовая группа в дифенилметане и метиновая в трифенилметане легко подвергаются реакциям радикального галогенирования. Метиленовая группа также легко окисляется в карбонильную с образованием бензофенона:

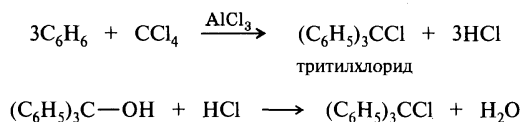


Трифенилметилные радикалы, катионы и анионы. Трифенилметан легко окисляется в трифенилметанол и галогенируется в трифенилгалогенометаны —

трифенилгалогениды (в номенклатуре ИЮПАК группа $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}$ сокращенно называется тритил, см. табл. 1.6):

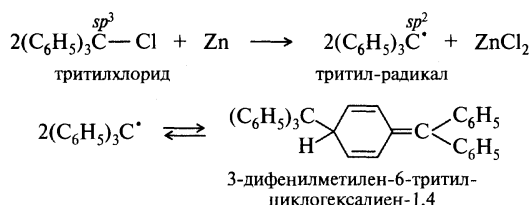


Третилхлорид можно получить по реакции Фриделя—Крафца из тетрахлорометана и бензола, а также действием хлороводорода на третилметанол:



Необычными свойствами в третилметане и его производных обладает центральный алифатический атом углерода. Эти свойства обусловлены легкостью гомолитического и гетероциклического разрыва связей $\text{C}-\text{H}$, $\text{C}-\text{Cl}$, $\text{C}-\text{OH}$ с образованием относительно стабильных свободных радикалов, карбанионов и карбокатионов.

Обрабатывая третилхлорид в бензоле мелко раздробленным серебром или цинковой пылью в отсутствие воздуха, М. Гомберг (1900) получил желтый раствор, из которого после упаривания бензола выделил белое кристаллическое вещество и предположил, что оно представляет собой устойчивый свободный третильный радикал, находящийся в равновесии с димером — гексафенилэтаном. Впоследствии существование третил-радикалов было доказано методом ЭПР и установлено (1968—1971), что димер третил-радикала имеет более сложное строение:



Третил-радикал имеет желтую окраску и придает раствору желтый цвет, а димер — бесцветный. Положение равновесия радикал—димер зависит от растворителя, концентрации и температуры. Степень диссоциации 3%-го раствора димера в бензоле составляет примерно 2% при 20 °С и 10% при 75 °С. При комнатной температуре доля свободного радикала в 1 М растворе димера равна 2%, в 0,01 М растворе — 10%. С увеличением температуры и разбавления раствора увеличивается степень диссоциации димера.

Таким образом, впервые наблюдалось образование свободного органического радикала. Конечно, это был не классический алкильный радикал, а его присутствие в растворе оказалось возможным благодаря высокой устойчивости. Но все же главное заключалось в том, что был доказан сам факт существования таких частиц, как свободные органические радикалы.

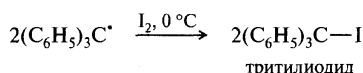
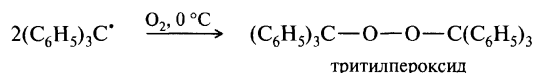
Причина относительно высокой устойчивости третил-радикала по сравнению с короткоживущими алкильными радикалами заключается в возмож-

ности делокализации неспаренного электрона по π -электронной системе трех бензольных колец. Однако делокализация не может быть максимальной, так как из-за взаимного отталкивания атомов водорода в *орто*-положениях не может быть достигнута полная копланарность колец и радикал получается неплоским (имеет форму пропеллера):

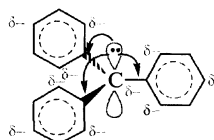


тритил-радикал

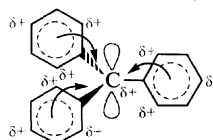
Тритил-радикал, хотя и обладает сравнительной устойчивостью, тем не менее оказывается очень реакционноспособной частицей. Он легко вступает в радикальные реакции с кислородом, хлором, бромом и даже иодом. Образующиеся тритилпероксид и тритилгалогениды бесцветны. Высокая реакционная способность тритил-радикала иллюстрируется тем, что охлажденный до 0°C раствор мгновенно поглощает кислород и исчезает желтая окраска, характерная для радикала, и также мгновенно обесцвечивается раствор обычно неакционноспособного иода:



Стабильные тритильные карбанионы и карбокатионы образуются при гетеролитическом разрыве связи у центрального атома углерода трифенилметана и его производных. При образовании карбаниона отрицательный заряд центрального атома углерода делокализуется по системе сопряжения трех бензольных колец. При образовании карбокатиона положительный заряд центрального атома частично гасится *p*-электронами бензольных колец. Как и в случае тритил-радикала, бензольные кольца несколько вывернуты из плоскости (на $30\text{--}40^\circ$).

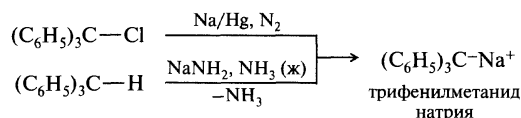


трифенилметанид-ион

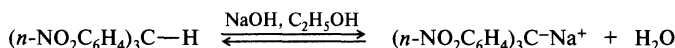


тритил-катион

Трифенилметанид-ион (вишнево-красного цвета) можно получить восстановлением тритилхлорида амальгамой натрия в атмосфере азота. Удивительным является то, что трифенилметанид-ион можно получить из трифенилметана при его взаимодействии с сильными основаниями:

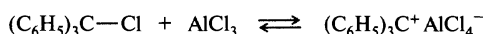
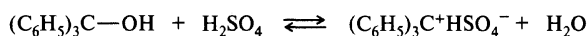


Это означает, что трифенилметан обладает заметной СН-кислотностью, не характерной для атомов углерода в sp^3 -гибридном состоянии. Причина заметных СН-кислотных свойств трифенилметана заключается в стабильности образующегося аниона. И все же трифенилметан — слабая кислота (pK_a 31,5). Трифенилметанид натрия, как соль слабой кислоты, разлагается водой и спиртами. Введение электроноакцепторных заместителей в бензольные кольца повышает стабильность карбаниона и, следовательно, СН-кислотные свойства исходного замещенного трифенилметана. Так, трис(*n*-нитрофенил)метан уже взаимодействует со спиртовым раствором щелочи:

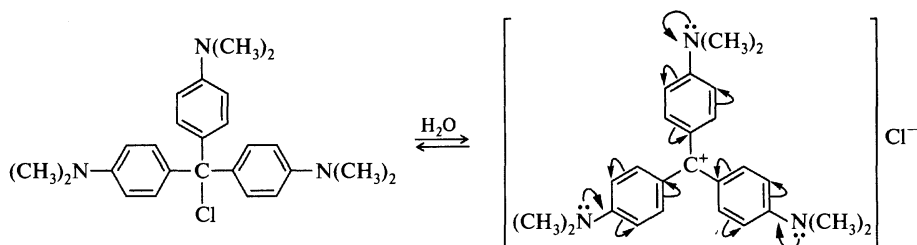


Образующийся анион имеет синюю окраску. Он устойчив к действию кислорода и влаги воздуха.

Тритил-катион (красно-оранжевого цвета) образуется при взаимодействии трифенилметанола с сильными кислотами или при ионизации тритилхлорида в растворе жидкого оксида серы(IV) в присутствии хлорида алюминия:



Подобно тому как трифенилметанид-ион стабилизируется путем введения электроноакцепторных заместителей в бензольные кольца, тритил-катион стабилизируется введением электронодонорных заместителей. Трис(*n*-диметиламинофенил)хлорометан ионизируется уже в водном растворе с образованием стабильного, окрашенного в фиолетовый цвет катиона:

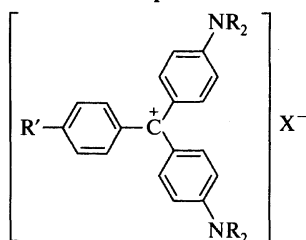


В этом карбокатионе донорные диметиламиногруппы также принимают участие в делокализации положительного заряда. Тритил-катион реагирует с водой с образованием бесцветного замещенного трифенилметанола. Более стабильный катион с диметиламинозаместителями не гидролизуетс водой, и только концентрированный раствор щелочи превращает его в соответствующий бесцветный спирт.

Красители трифенилметанового ряда. Все трифенилметильные катионы и анионы имеют интенсивную окраску. Появление окраски обусловлено наличием большой сопряженной системы, являющейся основным хромофором данного красителя. На практике в качестве красителей в основном применяют соединения, способные образовывать устойчивые катионы (табл. 12.5). В таких соединениях в p, π -сопряжении с бензольными кольцами находятся ауксохромы — амино- и диалкиламиногруппы.

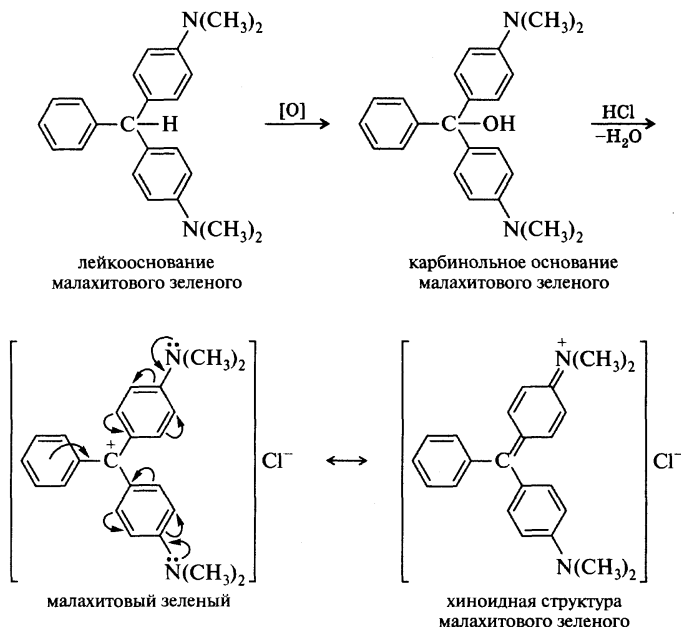
Таблица 12.5. Некоторые трифенилметановые красители

общей формулы



Название	R	R'	X
Фиолетовый Дебнера	H	H	Cl ⁻
Малахитовый зеленый	CH ₃	H	Cl ⁻
Бриллиантовый зеленый	C ₂ H ₅	H	HOOC—COO ⁻
Парафуксин красный	H	NH ₂	Cl ⁻
Кристаллический фиолетовый	CH ₃	N(CH ₃) ₂	Cl ⁻

Многие красители данного ряда получают по следующей принципиальной схеме (показано на примере малахитового зеленого). Сначала синтезируют краситель в виде лейкооснования (от греч. *leukos* — белый). Лейкооснования бесцветны, потому что центральный атом углерода находится в sp^3 -гибридном состоянии и отсутствует единая система сопряжения. Лейкооснование легко окисляется (уже кислородом воздуха) в спирт, называемый также карбинольным основанием, или псевдооснованием, красителя. Метанольное производное при действии кислоты (даже разбавленной хлороводородной) отщепляет гидроксильную группу с образованием собственно красителя — триарилметильного катиона:



Свободные неподеленные пары электронов атома азота в этом катионе принимают участие в сопряжении с π -электронами бензольных колец, что приводит к его стабилизации. Некоторый вклад в углубление окраски вносит хиноидная структура как одна из возможных предельных структур данного катиона.

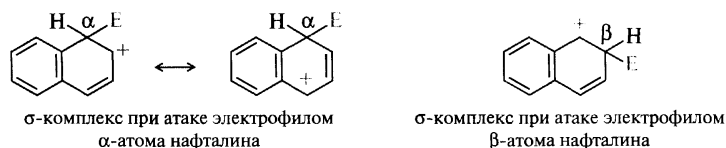
При действии на триарилметильный катион концентрированной хлороводородной кислотой происходит протонирование атомов азота, и неподеленная пара электронов ауксохромов выключается из системы сопряжения. В этом случае происходит изменение окраски от зеленой до желтой, характерной для незамещенного тритил-катиона.

Красители трифенилметанового ряда, содержащие гидроксильные группы в качестве ауксохромов, могут существовать в хиноидной структуре и имеют окраску. В щелочном растворе у этих веществ изменяется и углубляется окраска, что позволяет применять их в качестве индикаторов. Например, желтый аурин в щелочном растворе становится темно-красным.

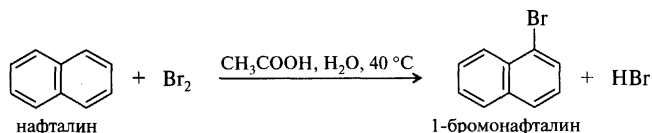
12.4.5. Важнейшие реакции конденсированных аренов

Химические свойства конденсированных аренов хотя и сходны со свойствами бензола, но все же имеют некоторые отличия. В конденсированных аренах уже нет полной выравненности электронной плотности, свойственной бензолу, и они менее ароматичны. Энергия сопряжения бензола, нафталина, антрацена и фенантрена составляет соответственно 150,5; 255; 351 и 384 кДж/моль. Сравнение этих значений показывает, что для конденсированных аренов энергия сопряжения меньше, чем сумма энергий сопряжения двух или трех колец бензола соответственно. Как и для бензола, для конденсированных аренов характерны реакции электрофильного замещения. При этом потеря ароматичности одного из колец, происходящая на стадии образования σ -комплекса, требует меньших затрат энергии, чем для бензола. Например, нарушение ароматичности одного из колец нафталина требует затраты лишь $255 - 150,5 = 104,5$ кДж/моль. Поэтому реакции электрофильного замещения в конденсированных аренах осуществляются в более мягких условиях, чем для бензола. Кроме того, более легко протекают также реакции присоединения и окисления.

Нафталин. В большинстве реакций электрофильного замещения происходит замещение атома водорода в α -положении цикла. Предпочтительная ориентация электрофила в α -положение объясняется с позиции стабилизации σ -комплекса. Если принять, что наиболее выгодными граничными структурами σ -комплекса будут те, в которых сохраняется ароматическая система одного из колец, то при атаке в α -положение вклад в стабилизацию σ -комплекса вносят две такие граничные структуры, а при атаке в β -положение только одна:

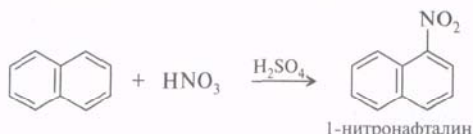


При бромировании нафталина образуются 1-бromo- и 2-бромонафталин в соотношении 99 : 1:



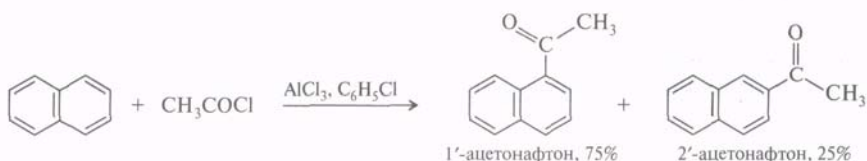
Хлорирование нафталина осуществляется в присутствии кислот Льюиса, и также преимущественно образуется продукт α -замещения.

Нафталин легко нитруется азотной кислотой в уксусном ангидриде при слабом нагревании, либо нитрующей смесью при комнатной температуре:



Примечательно, что нитрование нафталина возможно провести тетраоксидом диазота N_2O_4 , которым нитруются только активированные бензольные кольца.

Ацилирование нафталина приводит к образованию смеси α - и β -замещенных производных. Их соотношение зависит от температуры реакции и растворителя. Так, при 0°C соотношение 1'-ацетонафтона к 2'-ацетонафтону составляет 3 : 1, а при 30°C практически образуется только 2'-ацетонафтон.



Сульфирование нафталина является примером кинетически и термодинамически контролируемой реакции (см. 3.2). Сульфирование безводной концентрированной серной кислотой при 80°C приводит к образованию нафталин-1-сульфоновой кислоты (кинетически контролируемый продукт), а при 160°C образуется более стабильный β -изомер (термодинамически контролируемый продукт). При нагревании α -изомера в серной кислоте до 160°C он превращается в β -изомер. Таким образом, в обратимой реакции сульфирования при более высоких температурах достигается термодинамическое равновесие и образуется более стабильный продукт. При более низких температурах

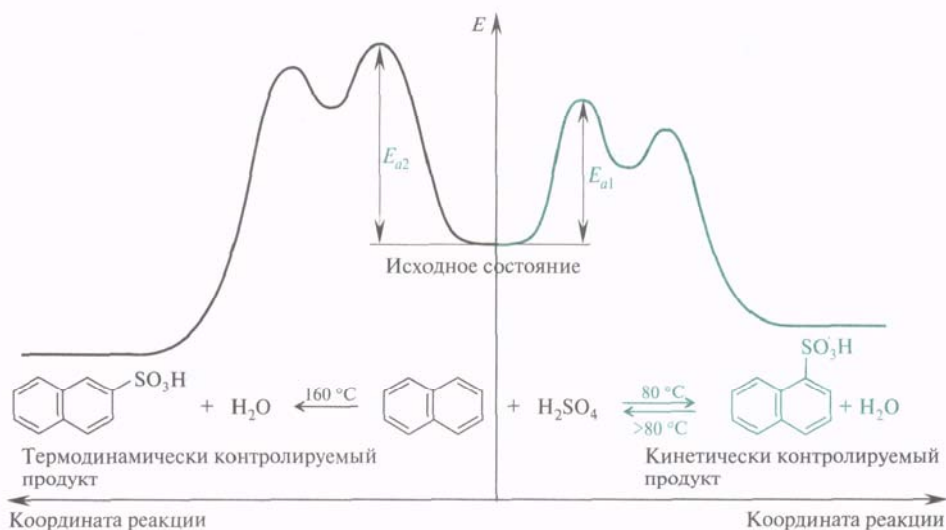
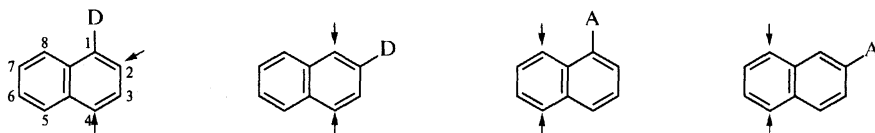


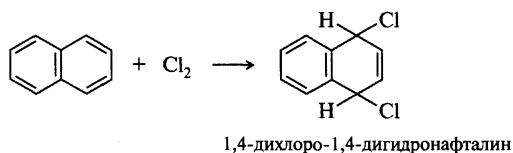
Рис. 12.3. Энергетическая диаграмма реакции сульфирования нафталина

термодинамическое равновесие не достигается и получается тот продукт, образование которого идет быстрее (рис. 12.3).

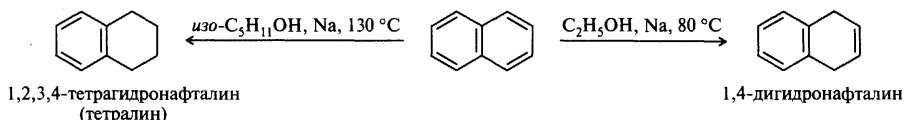
Ориентация вступления второго заместителя в реакциях электрофильного замещения монозамещенных нафталинов подчиняется определенным правилам. Если с одним из колец нафталина связана активирующая группа — электронодонорный заместитель (D), то электрофил вступает в то же кольцо, преимущественно в α -положение. В замещенных нафталенах с электроноакцепторными заместителями (A) электрофил атакует кольцо, не связанное с акцептором, преимущественно также в α -положение (стрелками указаны места электрофильной атаки):



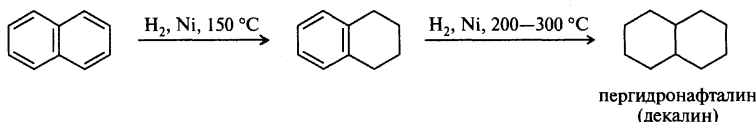
Реакции, идущие с нарушением ароматичности, для нафталина осуществляются легче, чем для бензола. Нафталин присоединяет хлор в темноте в положении 1 и 4:



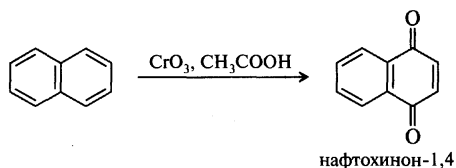
В отличие от бензола нафталин можно восстанавливать водородом в момент выделения. При восстановлении нафталина натрием в спирте в зависимости от условий могут образоваться дигидронафталин или тетрагидронафталин (тетралин):



Каталитическое гидрирование нафталина вначале приводит к тетралину. Восстановление бензольного кольца, как и следовало ожидать, происходит в более жестких условиях:



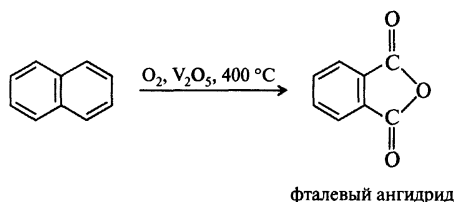
Нафталин легко окисляется оксидом хрома(VI) при низких температурах в нафтохинон:



Окисление гомологов нафталина оксидом хрома(VI) в кислой среде или хромовой смесью направлено на ароматическое кольцо и ведет к образованию соответствующего хинона, а окисление дихроматом калия в нейтральной среде на боковую цепь и не затрагивает кольцо:



При энергичном окислении нафталина кислородом в присутствии оксида ванадия(V) образуется фталевый ангидрид, используемый во многих синтезах, а также для получения полиэфирных смол:



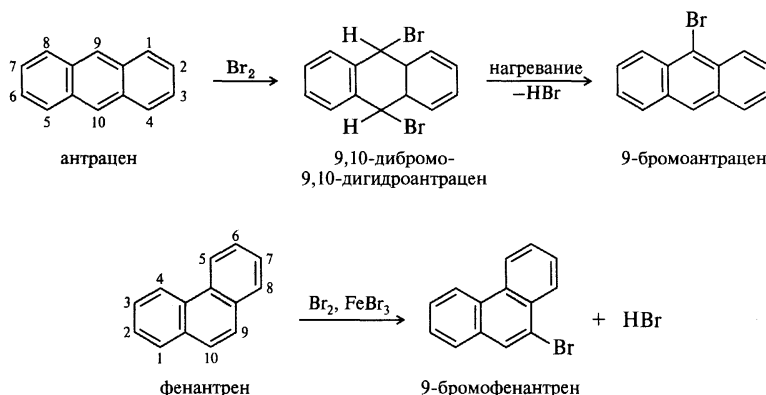
В замещенных нафталинах окислению подвергается то кольцо, которое богаче электронной плотностью. При наличии электронодонорных заместителей окисляется кольцо, содержащее этот заместитель, в случае электроноакцепторных заместителей — незамещенное кольцо:



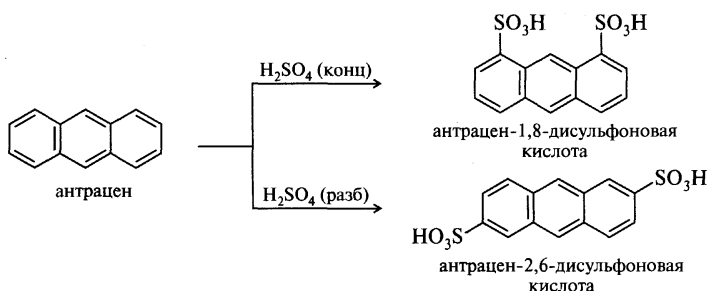
Антрацен и фенантрен. Эти соединения в реакциях электрофильного замещения обладают более высокой реакционной способностью, чем нафталин. В результате реакции образуются продукты замещения в положении 9 ароматической системы антрацена и фенантрена.

При бромировании и хлорировании антрацена первоначально протекает реакция присоединения с образованием продуктов присоединения к атомам С-9 и С-10. При нагревании продукт присоединения трансформируется с отщеплением галогеноводорода в более стабильный продукт замещения. Такое направление реакции понятно, поскольку потеря ароматичности центрального кольца антрацена и сохранение ароматического секстета в двух из трех циклов приводит к уменьшению энергии стабилизации на $351 - 150,5 \cdot 2 = 50$ кДж/моль. При потере ароматичности одного из боковых колец и сохранении ароматической системы нафталина энергия стабилизации антрацена уменьшилась бы на 100 кДж/моль. Фенантрен менее реакционноспособен при взаимодействии с электрофильными реагентами, чем антрацен. Потеря энер-

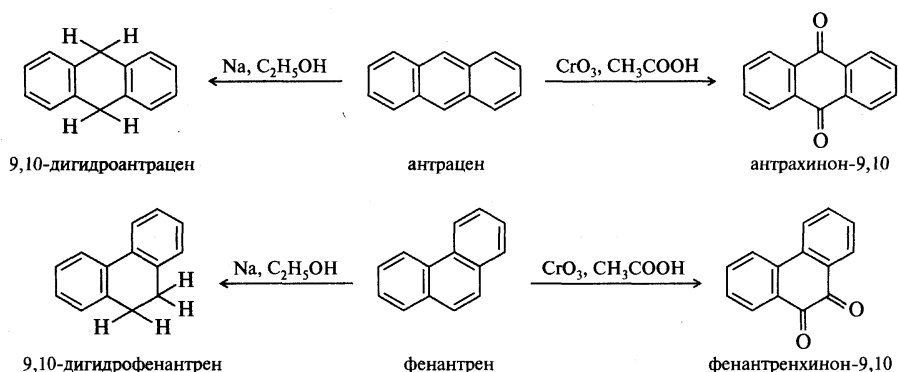
гии стабилизации центрального кольца фенантрена составляет $384 - 150,5 \cdot 2 = 83$ кДж/моль. Галогенирование фенантрена происходит непосредственно как реакция электрофильного замещения:



Нитрование и ацилирование антрацена протекает легко с образованием продуктов замещения также по положению 9. Нитрование осуществляется азотной кислотой, растворенной в уксусной кислоте (концентрированная азотная кислота окисляет антрацен в антрахинон). Реакция сульфирования имеет отличия: концентрированная серная кислота сульфирует антрацен в α -положения цикла, а разбавленная — в β -положения:

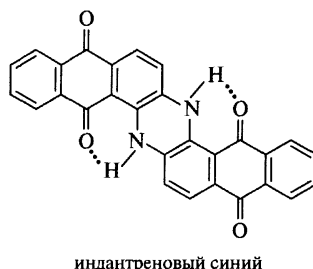
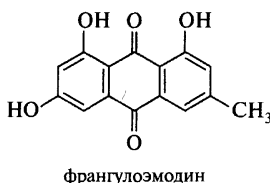
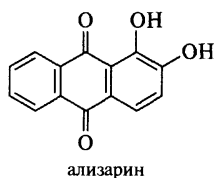


Антрацен и фенантрен легко восстанавливаются в соответствующие дигидропроизводные и легко окисляются в соответствующие хиноны:



Антрахинон является исходным сырьем для синтеза антрахиноновых красителей. Один из важнейших красителей — ализарин — известен с древнейших времен, его выделяли из корневищ и корней марены красильной. Ализарин — твердое вещество красного цвета, легко растворяется в щелочах, образуя растворы синего цвета. С гидроксидами некоторых металлов — алюминия, железа(III), меди(II) — ализарин образует окрашенные комплексные соединения.

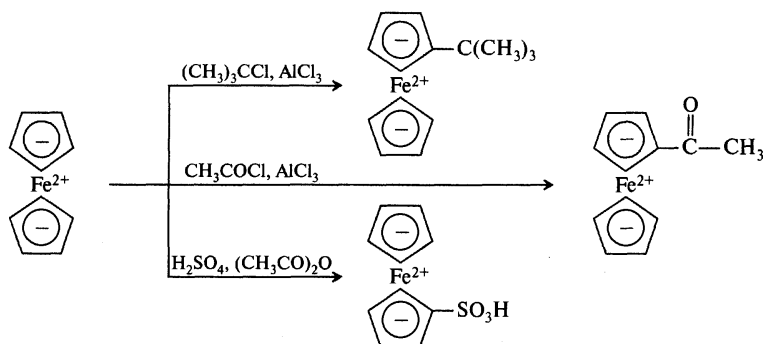
Другая группа ценных и прочных красителей на основе антрахинона — индантреновые красители. В качестве примера приведена формула представителя этой группы — индантренового синего. Производные антрахинона — эмодины, извлекаемые из алое, крушины, ревеня, листьев сенны, применяются в медицине в качестве слабительных средств. Один из представителей эмодинов — франгулоэмодин — содержится в крушине.



12.4.6. Важнейшие реакции небензоидных ароматических соединений

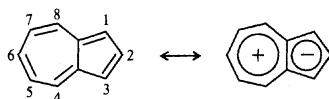
Небензоидные ароматические соединения обладают в определенной степени типичными для аренов свойствами. Подобно бензольным углеводородам они склонны к реакциям электрофильного замещения.

Ферроцен. Этот наиболее важный представитель металлоценов вступает в реакции электрофильного замещения — алкилирования и ацилирования по Фриделю—Крафтсу, сульфирования:

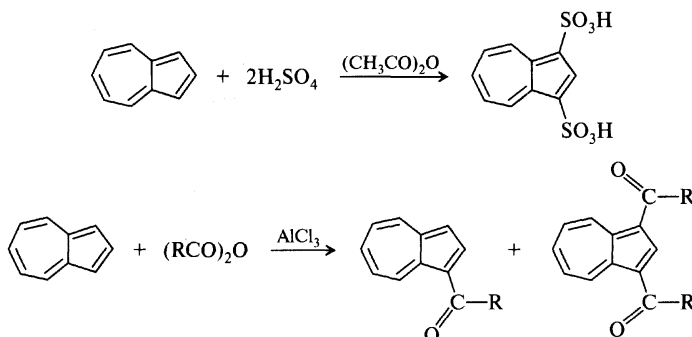


Азулен. В отличие от бензола, эта конденсированная система имеет небольшой дипольный момент (1,1 D). Это означает, что вклад в строение азулена вносят как неполярная структура, так и структура, в которой семичленное

кольцо представляет собой тропиий-катион, а пятичленное — цикlopентадиенид-ион:

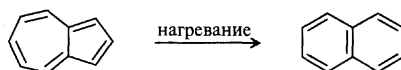


Реакции электрофильного замещения в азулене происходят в положения 1 и 3. Сульфирование азулена серной кислотой в уксусном ангидриде приводит к образованию азулен-1,3-дисульфоновой кислоты. При ацилировании по Фриделю—Крафтсу получают моно- и дикетоны:



Азулен нельзя нитровать азотной кислотой, но при нитровании нитрометаном в пиридине можно получить 1,3-динитроазулен. Также в положения 1 и 3 осуществляется галогенирование азулена галогеносукцинимидами.

Азулен менее стабилен, чем нафталин, и количественно изомеризуется в него при температуре выше 350 °С в отсутствие воздуха:



12.5. Отдельные представители

Бензол C_6H_6 — бесцветная жидкость с характерным запахом, легче воды. Бензол широко используется в промышленной органической химии в качестве растворителя и сырья для синтеза красителей, полимеров, взрывчатых веществ, поверхностно-активных веществ, лекарственных препаратов. Бензол растворяет жиры, полимеры, нефтепродукты, масла, лаки.

Бензол токсичен, вдыхание его паров вызывает острое отравление, приступы головокружения, судороги. При хроническом отравлении бензол поражает почки, печень, костный мозг, приводит к уменьшению в крови эритроцитов.

Толуол $C_6H_5CH_3$ — бесцветная жидкость, нерастворимая в воде. Применяется в производстве взрывчатых веществ (тринитротолуол), красителей, лекарственных веществ, бензойной кислоты, сахарина, лаков, типографских красок. Толуол употребляется в качестве добавки к моторному топливу как компонент высокооктановых бензинов.

Толуол примерно на два порядка менее токсичен, чем бензол, вследствие того что окисляется в организме в бензойную кислоту и экскретируется из организма. Во всех случаях, где это возможно, следует производить замену бензола на толуол.

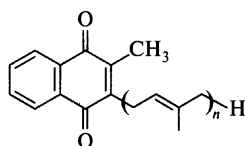
Кумол $C_6H_5CH(CH_3)_2$ — важный промежуточный продукт в процессе получения фенола и ацетона из бензола кумольным способом (см. 15.3).

Стирол $C_6H_5CH=CH_2$ — жидкость с приятным запахом. Стирол легко полимеризуется с образованием полистирола, применяющегося в качестве электроизоляционного материала. При сополимеризации с бутадиеном получают некоторые виды синтетических каучуков. Полистирольные полимеры, в бензольные кольца которых введены различные функциональные группы ($-SO_3H$, $-N(CH_3)_3^+$), используются в качестве ионообменных смол.

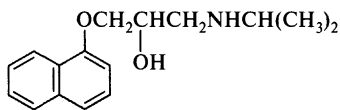
Ксилолы (диметилбензолы) получают из продуктов сухой перегонки каменного угля в виде смеси *o*-, *m*- и *p*-ксилолов. Смесь ксилолов используют в качестве компонента высокооктановых бензинов и растворителей в лакокрасочной промышленности. Для многих целей смесь ксилолов разделяют и используют отдельные изомеры. Так, *p*-ксилол окислением превращают в терефталевую кислоту, применяемую для получения полиэфиров.

Цимол (*n*-изопропилтолуол) встречается в эфирных маслах некоторых растений (эвкалиптовом, тминном). По строению он родствен терпенам.

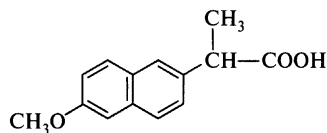
Нафталин — бесцветные пластинки, имеющие относительно высокую летучесть и характерный запах. Нафталин используется для производства фталевого ангидрида. Продукты гидрирования нафталина — тетралин и декалин — применяются в качестве растворителей. Ядро нафталина входит в структуру витаминов группы К, некоторых лекарственных веществ, например, анаприлина (β -адреноблокатор), напроксена (нестероидный противовоспалительный препарат):



витамин K_2
(менахиноны, $n = 4-9$)



анаприлин (пропранолол)

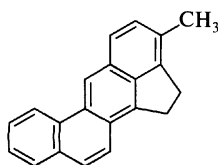


напроксен

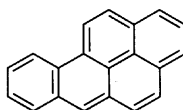
Антрацен в виде своего окисленного производного — антрахинона используется в производстве антрахиновых красителей.

Фенантрен в частично или полностью гидрированном состоянии содержится в структурах многих важных природных соединений (стероиды, алкалоиды). Производные фенантренхинона используются в синтезе красителей.

Метилхолантрен, бензопирен — многоядерные конденсированные углеводороды. Метилхолантрен — светло-желтое твердое вещество (т. пл. $188^\circ C$) — может быть получен из холестерина или холевой кислоты. Он относится к наиболее сильным канцерогенам. Бензопирен (3,4-бензопирен) — светло-желтое вещество, т. пл. $177^\circ C$. Его получают при переработке каменноугольной смолы. Он также обладает высокой канцерогенностью. Бензопирен обнаружен в табачном дыме.



метилхолантрен



3,4-бензопирен

Рис. 12.4. Строение C_{60} -фуллера:

a — сферическая пространственная структура молекулы; *б* — аналогия с эмблемой чемпионата мира по футболу; *в* — связи sp^2 -гибридизованных атомов углерода (все связи равноценны)

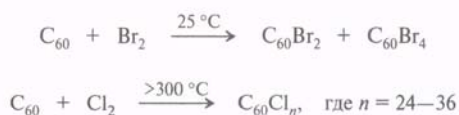
Фуллерены — удивительные структуры, которые впервые были обнаружены в космической пыли, а в последнее десятилетие получены из графита под действием мощного лазерного пучка. Образующиеся при этом вещества представляют собой полициклические молекулы, содержащие от 40 до 120 атомов углерода, расположенных на сферической поверхности. Своё название такие структуры получили по имени американского инженера и архитектора Р. Бакминстера Фуллера. Наиболее устойчивое и изученное из этих соединений — C_{60} -фуллерен, содержащий 20 шестичленных и 12 пятичленных циклов (рис. 12.4, *a*). Ввиду сходства с известным предметом эта структура поначалу даже называлась «футболеном» (рис. 12.4, *б*).

Все атомы углерода в C_{60} -фуллере находятся в sp^2 -гибридном состоянии и связаны с тремя другими атомами углерода (рис. 12.4, *в*). Негибридная p -орбиталь располагается перпендикулярно сферической поверхности. Все 60 p -орбиталей перекрываются, образуя π -электронное облако снаружи и внутри сферы, аналогично тому, как это наблюдается над и под плоскостью бензольного кольца. По данным спектроскопии ЯМР ^{13}C , все атомы углерода C_{60} -фуллера равноценны (синглет при 142,7 м. д., что несколько отличается от химического сдвига ароматических атомов углерода), и это свидетельствует о высокой симметрии молекулы. Однако связи C—C неэквивалентны, и их длины составляют 0,139 и 0,143 нм (формальные двойные связи между шестичленными циклами короче). По этим данным, а также с учетом высокой термической устойчивости можно сказать, что C_{60} -фуллерен представляет собой ароматическую структуру, хотя и напряжённую.

Как известно, одним из химических признаков ароматичности является большая склонность к реакциям замещения, чем присоединения. Но фуллерены не способны вступать в реакции замещения по той простой причине, что не содержат атомов водорода и замещать в них нечего.

Несмотря на внешнее подобие полициклическим углеводородам фуллерены представляют собой новую модификацию углерода. В отличие от трех известных до этого модификаций — алмаза, графита и карбина — фуллерены имеют молекулярную структуру, а не полимерную, т. е. их молекулы дискретны.

Электрофильные реагенты в тех или иных условиях присоединяются к фуллеренам главным образом по двойной связи:



Важно отметить, что фуллерены, особенно C_{60} , при всей неординарности структуры не относятся к экзотическим веществам. Этим они выгодно отличаются от синтетических

чрезвычайно труднодоступных «геометрически эстетичных» углеводородов — призмана, кубана, твистана, пропелланов, фенестрана (от лат. *fenestra* — окно) и многих других:

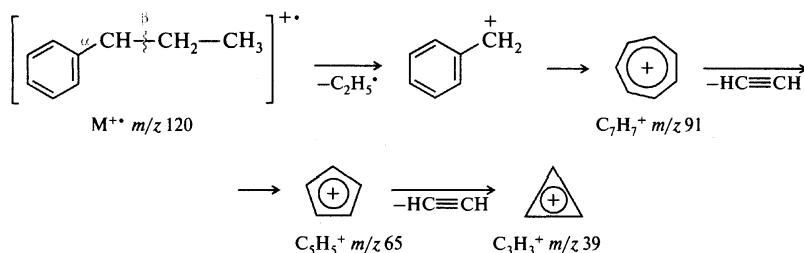


C_{60} -фуллерен доступен сейчас в граммовых количествах, и методы его получения непрерывно совершенствуются. Изучаются свойства соединений нового типа и их производных, среди которых уже выявлены и биологически активные вещества. Химия фуллеренов бурно развивается.

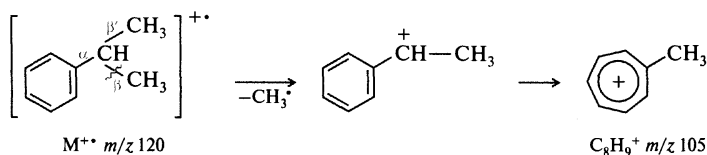
12.6. Спектральная идентификация

Масс-спектрометрия. В масс-спектрах аренов наблюдаются интенсивные пики молекулярных ионов, стабилизированных π -электронной системой ароматического цикла. Вследствие происходящего в некоторой степени расщепления устойчивого бензольного кольца путем элиминирования молекул ацетилена образуются малоинтенсивные пики $[C_nH_n]^+$. В дальнейшем от этих осколков могут отщепляться один или два атома водорода, что в целом приводит к характерной серии малоинтенсивных ионов с m/z 37—39, 50—52, 63—65, 76—78.

В алкилбензолах основной путь фрагментации заключается в расщеплении β -связи с образованием характерного (часто максимального) пика. Образующийся стабильный бензил-катион как было установлено, скорее имеет строение тропилиевого катиона, дальнейшая фрагментация которого происходит последовательным отщеплением двух молекул ацетилена.



Если алкильная углеродная цепь разветвлена у α -атома углерода, то наиболее интенсивными будут пики со значениями m/z , отличающимися от 91 на гомологическую разность: $91 + 14n$, где $n = 1, 2, 3, \dots$ (для кумола $91 + 14 = 105$):

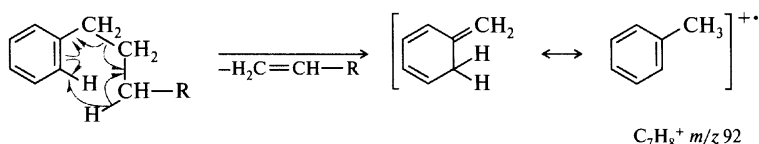


Наличие связанной с кольцом неразветвленной цепи с тремя и более атомами углерода характеризуется еще одним направлением фрагментации, а именно миграцией водорода из γ -положения и элиминированием нейтраль-

Таблица 12.6. Масс-спектр пропилбензола

m/z	Относительная интенсивность, %	m/z	Относительная интенсивность, %
27	3,0	78	8,5
39	6,4	79	9,6
41	3,3	91	100,0
50	3,0	92	10,6
51	9,7	103	7,0
63	3,4	105	85,7
65	8,6	106	7,9
77	13,1	120	47,2

ной молекулы алкена (перегруппировка Мак-Лафферти). При этом образуется катион-радикал толуола (m/z 92):



Все вышеперечисленные характерные фрагментные ионы, обнаруживаемые в масс-спектре пропилбензола, приведены в табл. 12.6.

ИК-спектроскопия. В ИК-спектрах ароматических соединений наблюдаются характерные полосы поглощения в четырех спектральных областях (рис. 12.5). Валентные колебания C—H связей $\nu_{C_{ар}-H}$ проявляются в виде двух-трех полос средней интенсивности в области 3100—3000 cm^{-1} . Скелетным колебаниям углерод-углеродных связей ароматического кольца $\nu_{C_{ар}-C_{ар}}$ соответствуют четыре полосы поглощения при 1600, 1580, 1500 и 1450 cm^{-1} . Полоса при 1500 cm^{-1} интенсивнее полосы при 1600 cm^{-1} . Характеристическая полоса 1580 cm^{-1} проявляется в спектрах производных бензола, имеющих заместитель, сопряженный с бензольным кольцом. Внеплоскостные деформационные колебания обуславливают появление полос поглощения в диапазоне 900—670 cm^{-1} . Это наиболее интенсивные полосы поглощения. По числу и положению полос в этой области можно определить тип замещения бензольного кольца.

Тип замещения бензольного кольца можно определить и на основе анализа спектральной информации в области обертонов и составных частот, расположенных в диапазоне 2000—1650 cm^{-1} . Эти полосы малоинтенсивны и могут быть зафиксированы при увеличенной концентрации исследуемого образца. Для каждого из всех возможных типов замещения кольца характерно определенное число и относительная интенсивность полос в этом диапазоне. Такую информацию можно найти в специальной литературе по спектроскопии.

В приведенном на рис. 12.5 ИК-спектре *о*-ксилола (*о*-диметилбензола) отдельно выделена область обертонов и составных частот с характерным для *орто*-замещения набором полос поглощения.

ИК-спектры полиядерных ароматических углеводов во многом аналогичны спектрам моноядерных аренов и имеют полосы поглощения в тех же областях спектра.

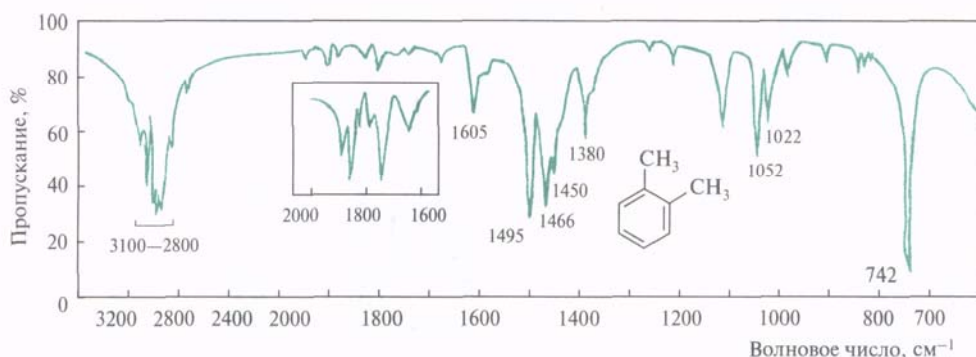


Рис. 12.5. ИК-спектр *о*-ксилола (жидкая пленка):

валентные колебания: $\nu_{\text{C}_{\text{ар}}-\text{H}}$ 3030 и 3008 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C}-\text{H}}$ 2965–2875 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C}_{\text{ар}}-\text{C}_{\text{ар}}}$ 1605, 1495 и 1466 cm^{-1} ;

деформационные колебания: δ_{CH_3} 1450 и 1380 cm^{-1} ; $\delta_{\text{C}_{\text{ар}}-\text{H}}$ (плоскостные) 1052 и 1022 cm^{-1} ;

$\delta_{\text{C}_{\text{ар}}-\text{H}}$ (внеплоскостные, *орто*-замещение) 742 cm^{-1} ;

в рамке выделена область обертонов и составных частот с характерным для *орто*-замещения набором полос поглощения

Спектроскопия ПМР. Характерной особенностью аренов является величина химического сдвига протонов, связанных с ароматическим кольцом. В бензоле все атомы водорода структурно эквивалентны и проявляются в виде узкого синглета при 7,27 м. д. Этот сигнал находится в более слабом поле по сравнению с сигналом протонов, связанных с атомом углерода в sp^2 -гибридизованном состоянии алкенов, диенов или циклоалкенов (4–6 м. д.). Причиной смещения сигнала ароматических протонов в слабое поле является так называемый эффект кольцевого тока (рис. 12.6). Внешнее магнитное поле H_0 индуцирует в замкнутой π -электронной системе кольцевой ток. Этот кольцевой ток индуцирует собственное магнитное поле, силовые линии которого в пространственной области протонов кольца совпадают с направлением внешнего магнитного поля и дезэкранируют эти протоны. Поэтому для вступления ароматических протонов в резонанс необходимо приложить меньшую напряженность внешнего магнитного поля H_0 .

Кольцевые токи такой силы и направления возникают только в молекулах ароматических соединений, поэтому необычные значения химических сдвигов протонов (6,5–8,5 м. д.) являются одним из важнейших экспериментальных критериев ароматичности. В спектре ПМР нафталина проявляются два сигнала при 7,2 и 7,4 м. д. (неравноценные α - и β -протоны).

Алкильные группы, связанные с ароматическим кольцом, не оказывают сильного воздействия на положение и вид сигнала ароматических протонов. В спектре ПМР толуола, *о*-, *м*- и *п*-ксилолов сигнал ароматических протонов остается нерасщепленным.

В спектре ПМР *п*-цимола (*п*-изопропилтолуола) (рис. 12.7) протоны метильной группы, непосредственно связанной с кольцом, оказы-

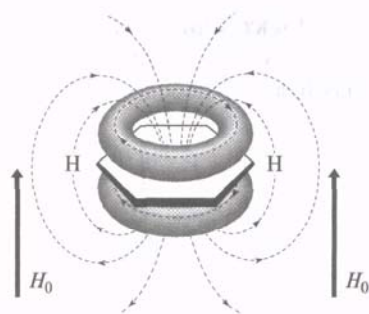
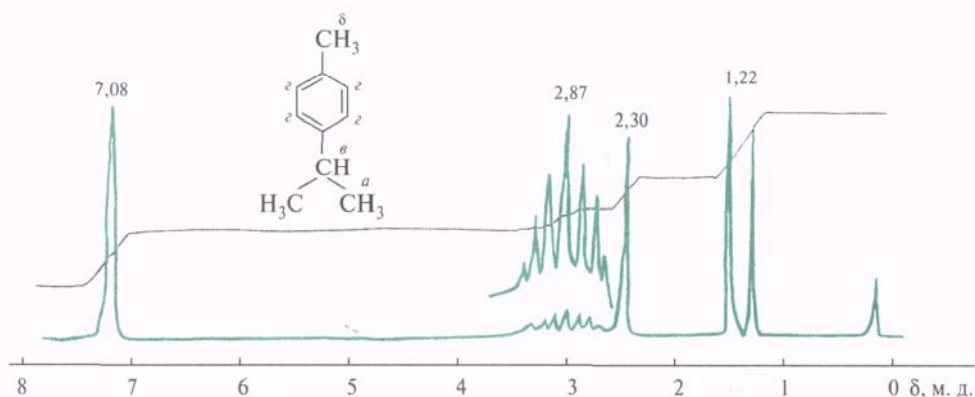


Рис. 12.6. Силовые линии магнитного поля кольцевого тока в молекуле бензола

Рис. 12.7. Спектр ПМР *n*-цимола:

a — 1,22 м. д. (6H, дублет); *б* — 2,30 м. д. (3H, синглет); *в* — 2,87 м. д. (1H, септет);
ε — 7,08 м. д. (4H, синглет)

ваются в пространственной области дезэкранирования кольцевым током. Поэтому этот сигнал проявляется в более слабом поле (2,3 м. д.) по сравнению с сигналом протонов метильных групп изопропильного радикала, непосредственно не связанных с бензольным кольцом (1,22 м. д.). Мультиплетность сигналов протонов изопропильной группы соответствует общему правилу спин-спинового взаимодействия.

Заместители, вступающие в сопряжение с ароматическим кольцом, значительно изменяют распределение электронной плотности и соответственно экранируют или дезэкранируют атомы водорода кольца. Неэквивалентность атомов водорода ведет к расщеплению сигналов протонов. Так, в спектре анилина в области ароматических протонов наблюдается сложный мультиплет, трудно поддающийся интерпретации. То же самое касается *орто*- и *мета*-дизамещенных производных с различными заместителями. Несколько упрощается спектр *пара*-дизамещенных производных бензола с разными заместителями. Так, спектр *n*-нитрохлоробензола в области ароматических протонов подобен спектру спиновой системы AA'BB'. При невысоком разрешении такая система проявляется в виде двух искаженных дублетов, называемых дублетом дублетов (рис. 12.8).

Электронная спектроскопия. Бензол и другие ароматические системы имеют в УФ-спектрах три серии полос поглощения, обусловленных локальными $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходами в ароматической системе (рис. 12.9). Две из них интенсивные, в УФ-спектре бензола максимумы этих полос поглощения находятся при 183 нм (ϵ 55 000) и 204 нм (ϵ 8000). Интенсивность третьей группы полос в области 230—260 нм с центральным пиком при 254 нм невысока, максимальное значение молярной экстинкции составляет 230 единиц (соответствующий переход запрещен по симметрии). В спектрах аренов в неполярных растворителях или в парах эта

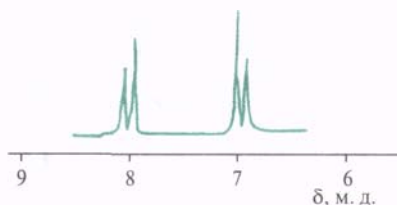


Рис. 12.8. Спектр ПМР
n-нитрохлоробензола в области
 ароматических протонов

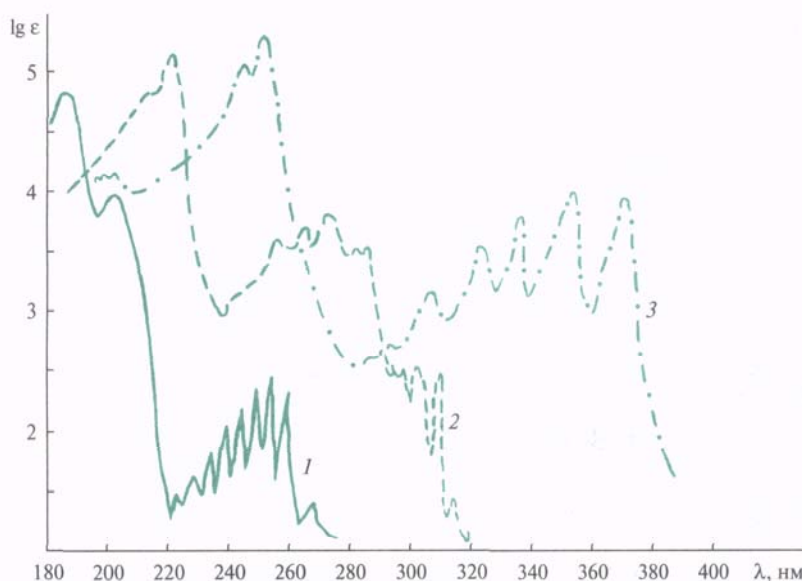


Рис. 12.9. УФ-спектры бензола (кривая 1), нафталина (кривая 2) и антрацена (кривая 3) в гексане

полоса имеет ярко выраженную тонкую структуру. В полярных растворителях наблюдается ослабление тонкой структуры. Эта полоса часто проявляется в спектрах производных бензола, поэтому ее называют «бензольной полосой».

В УФ-спектрах гомологов бензола наблюдается лишь небольшое смещение всех полос поглощения в сторону больших длин волн (батохромный сдвиг) и незначительное увеличение их интенсивности. Тонкая структура «бензольной полосы» сохраняется.

В конденсированных системах увеличение числа колец приводит к батохромному смещению всех полос поглощения ароматического хромофора.

Часть III

ГОМОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Глава 13

ГАЛОГЕНУГЛЕВОДОРОДЫ

13.1. Общая характеристика

Галогенуглеводородами называются производные углеводородов, в которых один или несколько атомов водорода заменены на атомы галогена.

В зависимости от природы галогена различают фторо-, хлоро-, бромо- и иодопроизводные, а также смешанные производные, содержащие атомы различных галогенов.

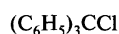
Для галогенуглеводородов, особенно для соединений с относительно простым углеродным скелетом и соответственно легко называемым радикалом, часто используется радикально-функциональная номенклатура, которая в этом случае оказывается проще заместительной. В приведенных ниже примерах наряду с названиями по заместительной номенклатуре в скобках даны названия по радикально-функциональной номенклатуре:



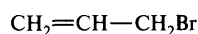
2-иодопропан
(изопропилиодид)



фенилдихлорометан
(бензилиденхлорид)



трифенилхлорометан
(тритилхлорид)



3-бромопропен
(аллилбромид)

Изомерия галогенуглеводородов определяется изомерией углеродного скелета и положением атома галогена. Галогеноалканы подразделяются на первичные, вторичные и третичные в зависимости от того, с каким атомом углерода связан галоген. Примерами первичных, вторичных и третичных галогеноалканов являются соответственно фторэтан (этилфторид) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{F}$, 2-бромобутан (*втор*-бутилбромид) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHBrCH}_3$ и 2-метил-2-хлоропропан (*трет*-бутилхлорид) $(\text{CH}_3)_3\text{CCl}$.

Галогенуглеводороды подразделяются также по типу гибридизации атома углерода, с которым связан атом галогена, поскольку это существенно влияет на их реакционную способность. Так, в галогеноалканах атом галогена связан с sp^3 -гибридизованным атомом углерода; в галогеноаренах ArHal и в галогеноалкенах типа $\text{RCH}=\text{CHHal}$ — с sp^2 -гибридизованным атомом углерода; выделяют также галогенопроизводные аллильного типа $\text{RCH}=\text{CHCH}_2\text{Hal}$ и бензильного типа ArCH_2Hal .

13.2. Физические свойства

Физические свойства галогеноуглеводородов зависят от природы и числа атомов галогена в молекуле (табл. 13.1). Низшие и средние галогеноалканы — бесцветные газы или жидкости со своеобразным сладковатым запахом. Температуры кипения галогеноалканов с одинаковым углеводородным радикалом повышаются с увеличением атомной массы галогена в ряду фторо-, хлоро-, бромо- и иодозамещенных. Высшие гомологи, а также некоторые полигалогенопроизводные — бесцветные кристаллические вещества. Полифтороалканы заметно отличаются по свойствам от других галогеноалканов (см. 13.5).

Переход от одного галогена к другому закономерно отражается на изменении относительной плотности веществ. Однозамещенные хлороалканы легче воды, бромо- и иодопроизводные — тяжелее. Полииодопроизводные обладают наибольшей плотностью.

Т а б л и ц а 13.1. Физические свойства некоторых галогеноуглеводородов

Название	Формула	Т. пл., °C	Т. кип., °C	Относительная плотность* d_4^{20}
Моногалогенопроизводные				
Фторометан	CH_3F	−142	−78	0,877 (−79)
Хлорометан	CH_3Cl	−97	−24	0,991 (−25)
Бромометан	CH_3Br	−94	4	1,732 (0)
Иодометан	CH_3I	−66	42	2,279
Фторэтан	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{F}$	−143	−38	0,818 (−40)
Хлорэтан	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Cl}$	−138	12	0,921 (0)
Бромэтан	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$	−119	38	1,460
Иодэтан	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$	−108	72	1,936
1-Хлорпропан	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	−123	47	0,891
2-Хлорпропан	$\text{CH}_3\text{CHClCH}_3$	−117	36	0,862
Винилхлорид	$\text{CH}_2=\text{CHCl}$	−158	−14	0,893 (−20)
Аллилхлорид	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Cl}$	−135	45	0,937
Бензилхлорид	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$	−39	179	1,100
Хлоробензол	$\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$	−46	132	1,063
Дигалогенопроизводные				
Дифторометан	CH_2F_2	−136	−52	
Дихлорометан	CH_2Cl_2	−97	40	1,325
Дибромометан	CH_2Br_2	−53	97	2,497
Диодометан	CH_2I_2	6	182	3,325
1,2-Дихлорэтан	$\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$	−35	83	1,253
Тригалогенопроизводные				
Трифторометан	CHF_3	−160	−82	1,52 (−100)
Трихлорометан	CHCl_3	−64	61	1,483
Трибромометан	CHBr_3	8	150	2,890
Триодометан	CHI_3	119	218	4,008
Трихлорэтилен	$\text{CCl}_2=\text{CHCl}$	−73	87	1,464
Тетрагалогенопроизводные				
Тетрафторометан	CF_4	−184	−129	1,96 (−184)
Тетрахлорометан	CCl_4	−23	77	1,595
Тетрахлорэтилен	$\text{CCl}_2=\text{CCl}_2$	−22	121	1,625
Тетрафторэтилен	$\text{CF}_2=\text{CF}_2$	−131	−76	1,519 (−76)

* В скобках указана температура (в °C), если она отличается от 20 °C.

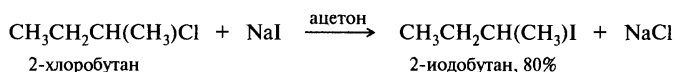
С увеличением атомного радиуса галогена увеличиваются показатели преломления света. Иодопроизводные отличаются наиболее высокими показателями преломления.

Галогеноуглеводороды — полярные соединения, однако они почти нерастворимы в воде, вероятно, вследствие того, что не обладают способностью образовывать прочные водородные связи с молекулами воды. Они растворимы в спиртах и других органических растворителях.

13.3. Способы получения

Разнообразие галогенопроизводных обуславливает многочисленность способов их получения. Многие реакции, которые используются для синтеза галогеноуглеводородов, уже были рассмотрены в предыдущих главах, и на них будут даны ссылки.

Галогенирование насыщенных углеводородов. Хлорирование и бромирование алканов и циклоалканов по радикальному механизму (см. 6.4.1 и 7.4.2) являются промышленными способами получения галогеноалканов и галогеноциклоалканов, но редко используются в лаборатории. Фторирование углеводородов протекает бурно, часто со взрывом, и приводит к деструкции молекул. Прямое иодирование алканов не осуществляется. Иодопроизводные получают путем обмена хлора или брома на иод в растворе ацетона (иодид натрия хорошо растворим в ацетоне, а бромид или хлорид натрия практически нерастворимы):

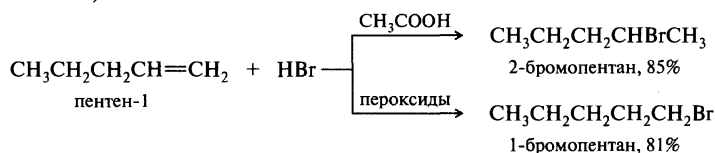


Аллил- и бензилгалогениды можно получать из соответствующих углеводородов по реакции радикального замещения (см. 8.4.4 и 12.4.2).

Галогенирование ароматических соединений в присутствии катализаторов, в качестве которых служат кислоты Льюиса, приводит к получению арилгалогенидов (см. 12.4.2).

Присоединение галогенов к ненасыщенным углеводородам. С помощью этих реакций из алкенов синтезируются вицинальные дигалогенопроизводные (см. 8.4.1), из алкинов — тетрагалогенопроизводные (см. 10.4.3).

Гидрогалогенирование ненасыщенных углеводородов. Присоединение галогеноводородов HF, HCl и HI к алкенам происходит по механизму электрофильного присоединения A_E в соответствии с правилом Марковникова (см. 8.4.1). Бромоводород в отсутствие пероксидов также присоединяется к алкенам по механизму A_E , в присутствии пероксидов осуществляется радикальное присоединение по двойной связи, происходящее против правила Марковникова (см. 8.4.3):



При взаимодействии алкинов с галогеноводородами в эквимольном соотношении образуются винилгалогениды, в избытке галогеноводорода — гем-дигалогениды (см. 10.4.3).

Таблица 13.2. Характеристика связей углерод—галоген в сравнении со связями С—Н и С—С

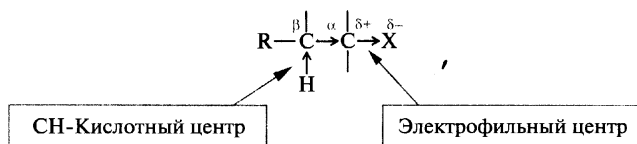
Соединение	Энергия диссоциации связи, кДж/моль	Дипольный момент, D	Длина связи, нм
CH ₃ —H	435	0,4	0,111
CH ₃ —CH ₃	368	0	0,154
CH ₃ —F	456	1,82	0,139
CH ₃ —Cl	351	1,94	0,178
CH ₃ —Br	293	1,79	0,193
CH ₃ —I	234	1,64	0,214

способность конкретного галогеноалкана. В табл. 13.2 приведены некоторые характеристики связей C_{sp³}—X, в частности, энергии гомолитического разрыва этих связей, в сравнении со связями С—Н и С—С.

Наиболее прочной является связь С—F, для ее разрыва требуется больше энергии, чем для разрыва связей С—Н и С—С. Связь углерод—фтор наиболее полярна. В то же время дипольный момент связи С—F несколько меньше, чем связи С—Cl, однако вклад в дипольный момент вносят не только частичные заряды на атомах, но и размер ковалентных радиусов, а ковалентный радиус атома фтора значительно меньше, чем у хлора. Прочность связи углерод—галоген закономерно уменьшается при переходе от фтора, хлора, брома к йоду. Для реакционной способности важное значение имеет не только полярность, но и поляризуемость связи, другими словами, легкость смещения электронного облака связи к галогену под внешним воздействием. Среди рассматриваемых связей наиболее поляризуемой является связь углерод—йод.

В целом наличие в молекуле электроотрицательного атома галогена приводит к перераспределению электронной плотности, в результате чего возникают два реакционных центра:

- электрофильный центр — атом углерода, связанный с галогеном;
- СН-кислотный центр — полярная связь С—Н у атома углерода в β-положении к галогену.



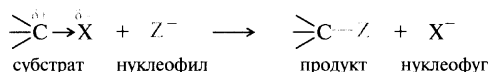
Электрофильный центр (α-атом углерода) возникает вследствие поляризации связи С—Hal и может подвергаться атаке нуклеофилом. В результате такого взаимодействия происходит замещение галогена на нуклеофил, т. е. осуществляется реакция *нуклеофильного замещения*.

Если же в реакционной среде имеется сильное основание, то в этом случае реакция может протекать с участием СН-кислотного центра. Результатом такой реакции является *элиминирование* (отщепление) атомов водорода и галогена от соседних атомов углерода.

13.4.1. Реакции нуклеофильного замещения у sp^3 -гибридизованного атома углерода

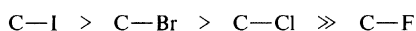
Атака нуклеофилом электрофильного атома углерода в галогеносодержащем субстрате приводит к гетеролитическому разрыву связи углерод—галоген и замещению галогена. Галоген является в данном случае уходящей группой (нуклеофугом).

Возникающая в продукте реакции ковалентная связь образуется за счет пары электронов, которую приносит нуклеофил, а к уходящей группе переходит пара электронов бывшей связи углерод—галоген субстрата:



Легкость протекания реакции нуклеофильного замещения обусловлена относительной стабильностью уходящей группы. Реакция нуклеофильного замещения осуществляется в том случае, если уходящая группа стабильнее вступающего нуклеофила.

В ряду галогенид-ионов наиболее стабилен иодид-ион, затем бромид- и хлорид-ионы, наименее стабилен фторид-ион. Таким образом, с учетом прочности и поляризуемости связей углерод — галоген и стабильности уходящего аниона галогеноалканы располагаются в следующий ряд по уменьшению реакционной способности в реакциях нуклеофильного замещения:

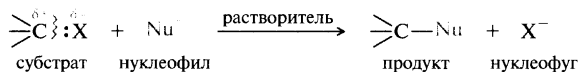


Реакционная способность в реакциях нуклеофильного замещения уменьшается →

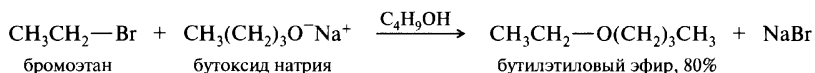
Приведенный порядок не означает, что во всех случаях для проведения реакции нуклеофильного замещения следует предпочитать иодозамещенные субстраты. Многие иодоалканы неустойчивы, и на практике бывает более удобно работать с бромалканами. В промышленных синтезах чаще используют хлорозамещенные субстраты из-за их большей доступности.

Галогеноалканы взаимодействуют с нуклеофилами нескольких типов — анионными (в общем виде — Nu^-) и двумя типами нейтральных (R_nY и R_nY_n).

Реакции с анионными нуклеофилами Nu^-



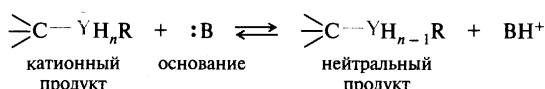
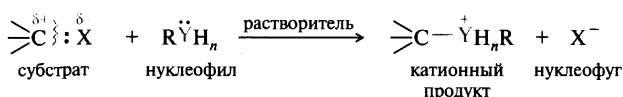
В качестве нуклеофильного реагента может участвовать в реакции любой отрицательно заряженный ион из представленных в гл. 3 (см. 3.1). Примером может служить взаимодействие алкилгалогенидов с алкоксидами, приводящее к образованию простых эфиров:



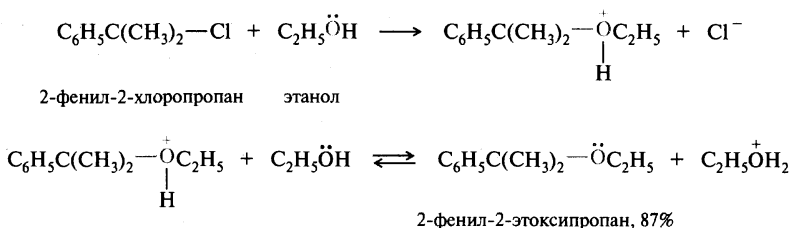
Нуклеофильными реагентами часто бывают нейтральные молекулы, имеющие в своем составе гетероатом с неподеленной парой электронов (на

приведенной ниже схеме он обозначен Y). Гетероатом в этом случае связан с одним или несколькими атомами водорода (R также может быть атомом H). Основание (или избыток нуклеофильного реагента) может отщеплять протон от катионного продукта, превращая его в нейтральный продукт.

Реакции с нейтральными нуклеофилами RYH_n



К такому типу реагентов относятся вода, аммиак, спирты, тиолы, первичные и вторичные амины. Реакции этого типа зачастую проводят как сольволитические, когда растворитель сам является и нуклеофильным реагентом и основанием, отщепляющим протон от положительно заряженного продукта реакции:

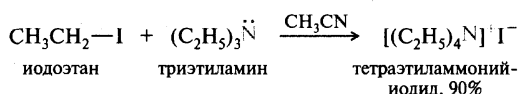


К нейтральным нуклеофильным реагентам относятся также соединения, в которых гетероатом не связан с атомом (атомами) водорода.

Реакция с нейтральными нуклеофилами R_nY



Представителями таких нуклеофилов являются третичные амины и органические сульфиды, например:

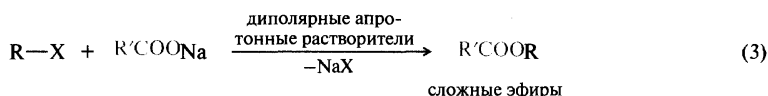
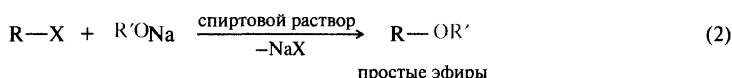
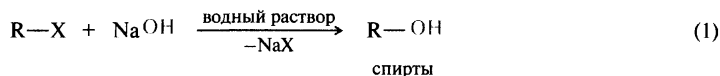


Реакции нуклеофильного замещения как основа синтеза органических соединений различных классов. Многообразие потенциальных субстратов и реагентов позволяет широко использовать реакции нуклеофильного замещения в органическом синтезе. Нуклеофильное замещение у насыщенного атома углерода галогеноалканов фактически приводит к алкилированию нуклеофи-

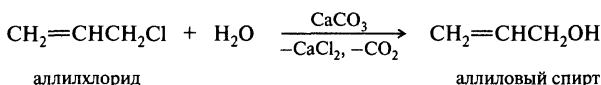
ла, поэтому такие реакции в общем виде называют реакциями *алкилирования*. Они служат средством введения алкильной группы в нуклеофильный центр.

В зависимости от природы атома в нуклеофильном центре реагенты подразделяются на кислород-, серо-, азот-, углерод-, галогенсодержащие нуклеофилы.

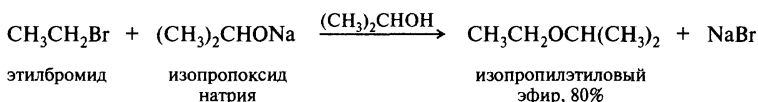
Кислородсодержащие нуклеофилы



Реакция (1) — гидролиз галогеноалканов — может быть использована для синтеза *спиртов*. Гидролиз галогеноалканов осуществляется под действием водного раствора щелочи. В принципе галогеноалканы могут быть гидролизованы и водой, однако вода представляет собой слабый нуклеофильный реагент, и реакция осуществляется только с очень реакционноспособными субстратами (аллильными, бензильными). В качестве примера можно привести гидролиз аллилхлорида, являющийся одной из стадий синтеза глицерина:

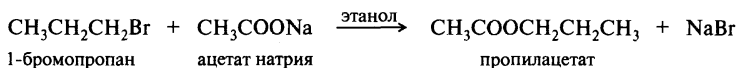


Реакция (2) является одним из лучших общих методов получения *простых эфиров* симметричного и несимметричного строения (синтез Вильямсона), например:



Группа R' может быть алкильной или арильной, только субстрат не должен быть третичным галогеноалканом, так как в этом случае преобладающей будет реакция элиминирования.

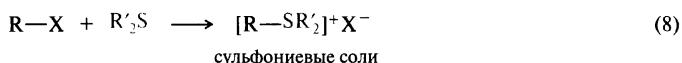
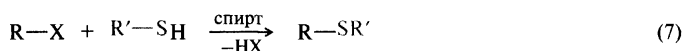
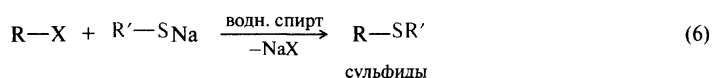
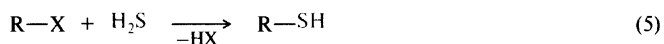
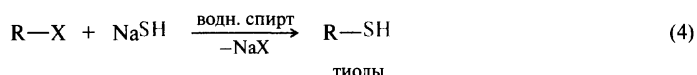
Реакция (3) является одним из способов получения *сложных эфиров*. Натриевые соли карбоновых кислот быстро взаимодействуют с первичными или вторичными бромо- и иодоалканами:



Сложные эфиры с высокими выходами получают при проведении реакции в диполярных апротонных растворителях: диметилсульфоксиде $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$,

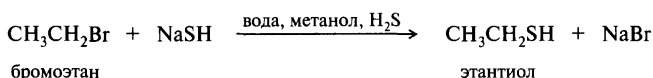
диметилформамиде $\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$, гексаметилфосфортриамиде $[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_3\text{PO}$. В протонных растворителях реакция протекает только с активными галогенопроизводными.

Серосодержащие нуклеофилы

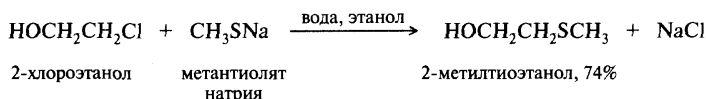


Серосодержащие реагенты более сильные нуклеофилы, чем их кислородные аналоги. В большинстве случаев реакции с такими реагентами протекают быстрее и в более мягких условиях.

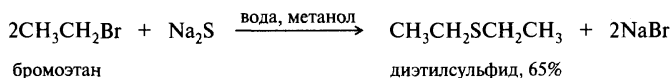
Реакции (4) и (5) являются способами получения *тиолов*, при этом гидросульфид натрия является более удобным реагентом, чем сероводород:



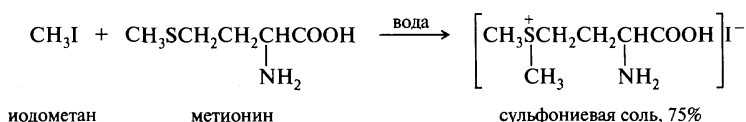
По реакциям (6) и (7) можно получать симметричные и несимметричные *сульфиды* (группа R' может быть алкильной или арильной):



Симметричные сульфиды можно синтезировать также действием сульфида натрия на избыток субстрата:

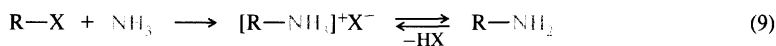


Реакция (8) — взаимодействие галогеноалканов с сульфидами, приводящее к сравнительно легкому образованию *третичных сульфониевых солей*:

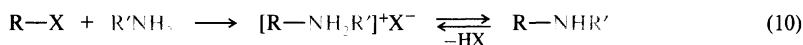


Подробнее о сульфониевых солях см. 17.4.2.

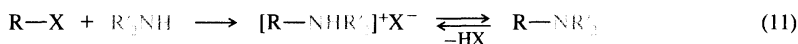
Азотсодержащие нуклеофилы



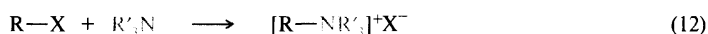
первичные амины



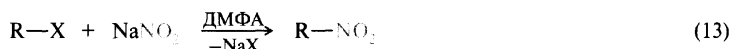
вторичные амины



третичные амины



четвертичные
аммониевые соли

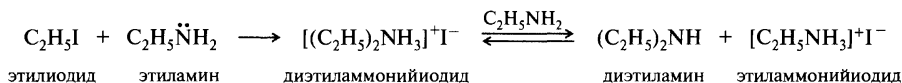
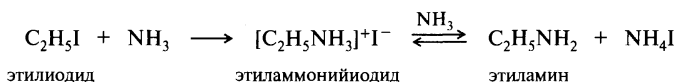


нитросоединения



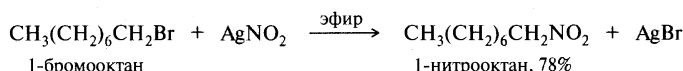
азиды

Реакции (9)–(12) относятся к реакциям алкилирования аммиака и аминов — алкилирование по Гофману — и служат способами получения *аминов*. Превращение третичных аминов в четвертичные аммониевые соли называется реакцией Меншуткина [реакция (12)]. В качестве растворителей используются нитрометан, ацетонитрил или спирт. Продуктом реакций (9)–(11) в каждом случае является протонированный амин, который может отщеплять протон, отдавая его другой молекуле аммиака или амина в равновесном процессе, например:



Используя взаимодействие алкилгалогенидов с аммиаком и первичными аминами, трудно получить чистые первичные или вторичные амины без примеси третичных аминов и четвертичных аммониевых солей. Это вызвано тем, что образующиеся в процессе таких реакций первичные или вторичные амины являются более сильными нуклеофилами и сами предпочтительно атакуют субстрат, продолжая реакцию. Для получения первичных или вторичных аминов нужно использовать либо большой избыток реагента, либо включать в синтез операцию «защиты» аминокруппы (см. 21.3). Первичные амины без примеси побочных продуктов алкилирования получают из алкилгалогенидов с помощью синтеза Габриэля (см. 25.3).

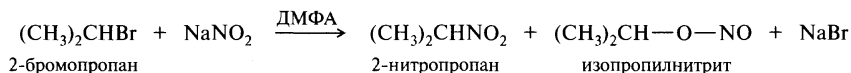
Реакция (13) представляет собой способ получения *нитросоединений* из галогеноалканов. При взаимодействии первичных галогеноалканов с нитритом серебра соответствующие нитросоединения образуются с высоким выходом:



Нитрит-ион служит примером *амбидентного* нуклеофила, т. е. реагента, обладающего не одним, а несколькими реакционными центрами:

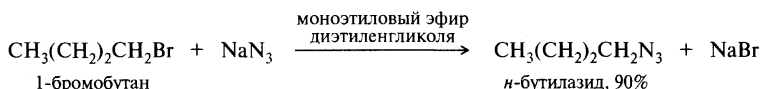


При участии амбидентных нуклеофилов в реакциях замещения может образоваться смесь продуктов. При взаимодействии вторичных галогеноалканов с нитритом серебра или натрия побочными продуктами являются *алкилнитриты* — эфиры азотистой кислоты $R-O-N=O$:

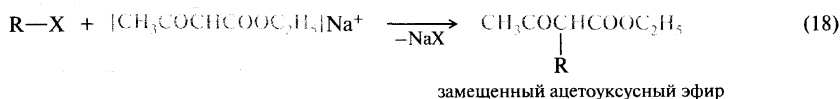
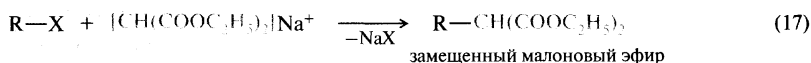
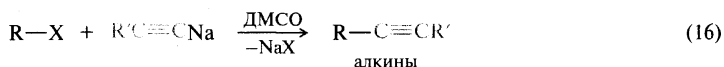
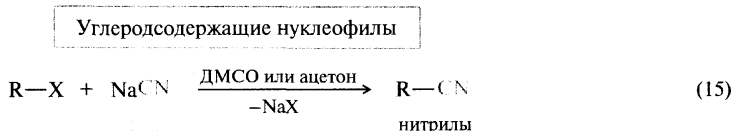


Третичные алкилгалогениды при взаимодействии с нитрит-ионом практически не образуют нитроалканов. Продуктами реакции являются эфиры азотистой кислоты и алкены (как результат конкурентной реакции элиминирования).

Реакция (14) за счет замещения галогена на азид-ион приводит к получению *алкилазидов*:

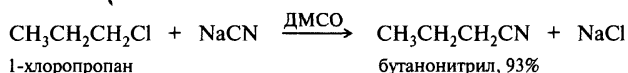


Азиды представляют интерес как синтетические предшественники аминов, так как азидная группа легко превращается в аминогруппу каталитическим гидрогенолизом. Органические азиды (особенно низшие) в твердом виде взрывоопасны, и работать с ними следует в растворах.

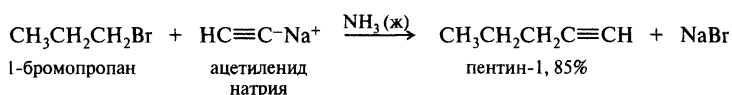


Реакция (15) — взаимодействие галогеноалканов с цианид-ионами — приводит к получению смеси *нитрилов* и *изонитрилов*. Цианид-ионы, как и ни-

трет-ионы, являются амбидентными нуклеофилами и могут взаимодействовать с электрофильным атомом углерода с образованием связи углерод—углерод или связи углерод—азот. В первом случае это приводит к получению нитрилов RCN , во втором — изонитрилов RNC , соотношение которых зависит от условий реакции и природы реагирующих веществ. Из первичных галогеноалканов при действии цианидов щелочных металлов получают преимущественно нитрилы, образование изонитрилов происходит лишь в незначительной степени:

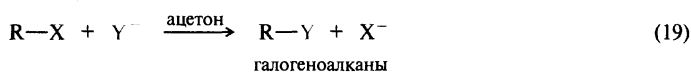


Реакция (16) — взаимодействие галогеноалканов с ацетиленидами — является одним из способов получения *алкинов* с удлинённой цепью:

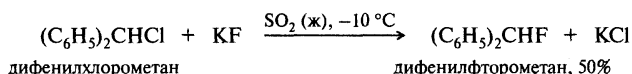


Реакции (17) и (18) широко используются в синтезах кислот на основе малонового эфира (см. 19.5) и кетонов и кислот на основе ацетоуксусного эфира (см. 24.3.2).

Галогенсодержащие нуклеофилы



Реакция (19) — реакция Финкельштейна — наиболее широко применяется для замены брома или хлора на иод или фтор. Как уже отмечалось выше, иодид натрия растворим в ацетоне, а хлорид и бромид натрия нерастворимы, поэтому равновесие смещено вправо (см. 13.3). Алкилфториды получают действием фторирующих реагентов (безводные HF , AgF , KF , HgF_2), например:

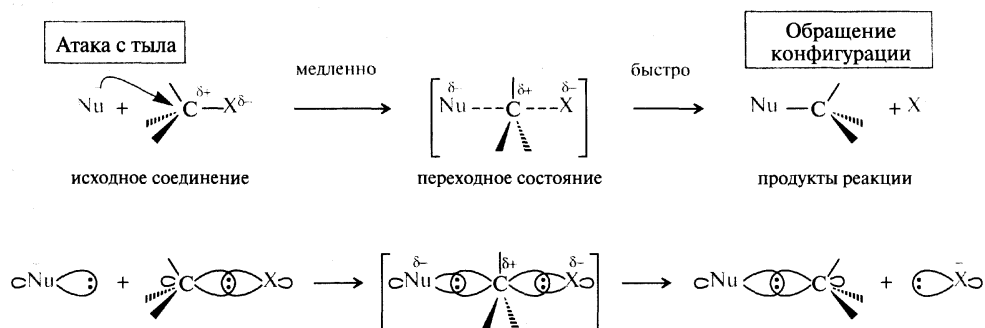


13.4.2. Механизм реакций нуклеофильного замещения

Реакция нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода является одной из наиболее изученных в органической химии с точки зрения механизма. Основной вклад в установление механизма внесён английской школой химиков во главе с К. Ингольдом. Уже в 30-х годах XX столетия на основе фундаментальных исследований кинетики и стереохимии реакций было предложено два предельных (граничных) механизма нуклеофильного замещения — бимолекулярное нуклеофильное замещение S_N2 и мономолекулярное нуклеофильное замещение S_N1 .

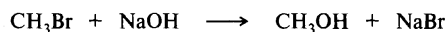
Бимолекулярное нуклеофильное замещение. Протекающая по механизму S_N2 реакция является одностадийным синхронным процессом. Нуклеофил атакует субстрат со стороны, противоположной нуклеофугу (такое направление реакции называют «атакой с тыла»). Образование связи с нуклеофилом

протекает одновременно с разрывом связи между атомом углерода и уходящим галогенид-ионом. В переходном состоянии нуклеофил и нуклеофуг связаны с центральным атомом углерода посредством $2p$ -орбитали атома углерода и свободных пар электронов нуклеофила и уходящего иона.



Достижение переходного состояния определяет скорость реакции в целом. Переходное состояние соответствует максимуму на энергетическом профиле пути реакции (рис. 13.1). В переходном состоянии три связи атома углерода располагаются в плоскости (как спицы в колесе), а возникающая связь с нуклеофилом и разрывающаяся связь с нуклеофугом направлены перпендикулярно плоскости (как ось в колесе). По мере отрыва галогенид-иона происходит возврат в тетраэдрическое состояние реагирующего атома углерода с иной конфигурацией заместителей относительно реакционного центра. Такой процесс сравнивают с выворачиванием зонтика от сильного ветра.

Примером реакции, протекающей по механизму бимолекулярного нуклеофильного замещения, является гидролиз бромометана в водном растворе щелочи:



Скорость этой реакции пропорциональна концентрациям субстрата и реагента: $v = k[\text{CH}_3\text{Br}][\text{HO}^-]$. Увеличение концентрации любого из реагирующих веществ вызывает увеличение скорости реакции, что свидетельствует о бимолекулярном процессе. Кинетика бимолекулярного процесса соответствует уравнению скорости реакции второго порядка, первого порядка по субстрату и первого порядка по нуклеофилу.

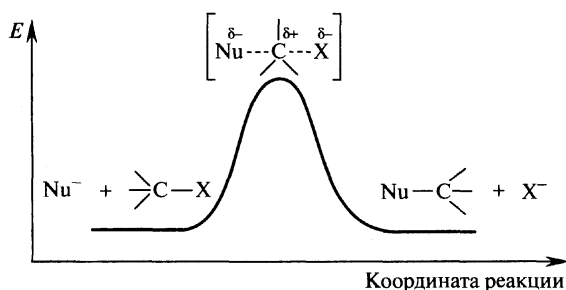


Рис. 13.1. Энергетическая диаграмма реакции бимолекулярного нуклеофильного замещения

В принципе гидролиз метилбромид может осуществляться в нейтральном водном растворе под действием молекул воды как нуклеофильных реагентов. Однако в этом случае реакция протекает очень медленно и с незначительным выходом. Добавление в водный раствор щелочи, т. е. появление в реакционной среде более сильных нуклеофильных реагентов (гидроксид-ионов), увеличивает скорость реакции гидролиза метилбромид более чем в 5000 раз.

Другим доказательством бимолекулярности механизма нуклеофильного замещения является стереохимия реакции. Поскольку реакция приводит к получению соединения, конфигурация которого противоположна исходному, это означает, что реакция, протекающая по механизму S_N2 , происходит с обращением конфигурации. Это обстоятельство особенно важно, когда реакционным центром в субстрате служит асимметрический атом углерода. Так, в результате гидролиза (*S*)-2-бромooктана образуется (*R*)-октанол-2:



Строение субстрата. Для субстратов с одинаковым атомом галогена влияние на скорость реакции определяется пространственными факторами. Наличие большого числа алкильных групп, связанных с электрофильным атомом углерода, приводит к стерическим затруднениям для атаки нуклеофилом. Кроме того, в переходном состоянии атом углерода становится пентакоординированным (см. рис. 13.1). Заместители большого объема создают пространственные трудности в переходном состоянии. Это увеличивает энергию переходного состояния, и реакция протекает медленнее.

Влияние алкильных групп в бромосодержащих субстратах на скорость реакции с иодид-ионом (в ацетоне) иллюстрируется нижеприведенным рядом соединений:



Реакционная способность в S_N2 реакциях уменьшается $\longrightarrow$

По механизму S_N2 реагируют преимущественно первичные галогеноалканы и вторичные с небольшими по объему заместителями у реакционного центра. Третичные галогеноалканы реагируют по иному механизму.

Нуклеофильность реагента. Все нуклеофилы являются также основаниями Брёнстеда и Льюиса. Термины «нуклеофил» и «основание» применяют для описания одних и тех же частиц, но участвующих в различных процессах.

Нуклеофильность — стремление отдать пару электронов электрофильному атому углерода или другому положительно заряженному атому, кроме протона. Основность — способность предоставить пару электронов протону.

Таким образом, под нуклеофильностью подразумевают влияние основания Льюиса на скорость реакции нуклеофильного замещения, под основностью — влияние на кислотно-основное равновесие. Поэтому сильный нуклеофил не обязательно должен быть сильным основанием и наоборот. Для сравнения нуклеофильности и основности можно использовать следующие обобщения:

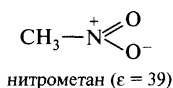
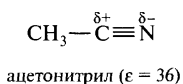
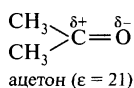
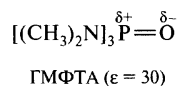
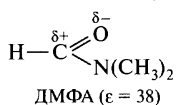
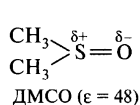
• Для нуклеофильных реагентов, атакующие атомы которых находятся в одном периоде, нуклеофильность изменяется параллельно с основностью: $\text{H}_2\text{N}^- > \text{RO}^- > \text{HO}^- > \text{R}_2\text{NH} > \text{ArO}^- > \text{NH}_3 > \text{F}^-$.

• Нуклеофильность отрицательно заряженного нуклеофила всегда выше, чем у соответствующей сопряженной кислоты. Так, гидроксид-ион HO^- сильнее, чем вода H_2O ; амид-ион H_2N^- сильнее, чем аммиак NH_3 ; алкоксид-ион RO^- сильнее, чем спирт RONH .

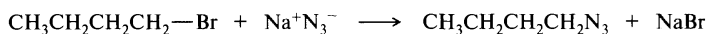
• В группах периодической системы нуклеофильность возрастает сверху вниз, а основность, наоборот, снижается. В соответствии с принципом ЖМКО следует ожидать, что углерод, как более мягкий по сравнению с протоном реакционный центр (см. 5.2), будет взаимодействовать предпочтительно с мягкими реагентами. Действительно, любой серосодержащий нуклеофил сильнее соответствующего кислородсодержащего. Порядок нуклеофильности галогенид-ионов в протонсодержащих растворителях изменяется в ряду: $\text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{F}^-$.

Влияние растворителя. Реакционная среда оказывает влияние на каждый из непосредственных участников реакции. Растворитель облегчает поляризацию связи углерод—галоген, стабилизирует переходное состояние, сольватирует уходящий анион. Растворитель также влияет на относительную нуклеофильность реагента. В сольволитических реакциях растворитель сам является нуклеофильным реагентом.

Растворители можно подразделить на две группы. Протонные растворители могут служить донорами протона при образовании водородных связей с ионами или полярными ковалентными связями растворенных веществ. К ним относятся вода, спирты, карбоновые кислоты. Диполярные апротонные растворители имеют довольно высокую диэлектрическую проницаемость ϵ , но не способны образовывать водородные связи. В молекуле диполярного растворителя имеется некоторое разделение заряда. К ним относятся диметилсульфоксид (ДМСО), диметилформамид (ДМФА), гексаметилфосфортриамид (ГМФТА), ацетон, ацетонитрил, нитрометан:



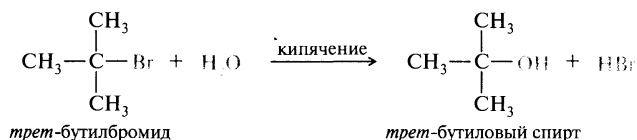
Эти растворители хорошо сольватируют активированный комплекс, образующийся в переходном состоянии, поэтому реакции по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$ легко протекают в указанных растворителях. Наглядным примером влияния растворителя на реакционную способность реагирующих веществ может служить реакция 1-бромобутана с азидом натрия:



Растворитель	ГМФТА	CH_3CN	ДМФА	ДМСО	H_2O	CH_3OH
Относительная реакционная способность	154	3,8	2,1	1	0,005	0,0008

Растворитель может повлиять на изменение относительной нуклеофильности реагента. Так, в протонных растворителях, например в этаноле, нуклеофильность галогенид-ионов изменяется в ряду $I^- > Br^- > Cl^- > F^-$. Анионы малого размера с большой плотностью заряда сольватируются протонными растворителями в большей степени. Сильное взаимодействие между растворителем и анионом малого размера подавляет нуклеофильность последнего. В апротонных растворителях, например в ДМФА, порядок нуклеофильности изменяется на противоположный: $Cl^- > Br^- > I^-$. Диполярные апротонные растворители плохо сольватируют ионы. Анионы в такой среде называют «голыми», подразумевая, что их свойства не экранируются влиянием растворителя. В этих условиях небольшой анион имеет большую плотность заряда и является более сильным нуклеофилом.

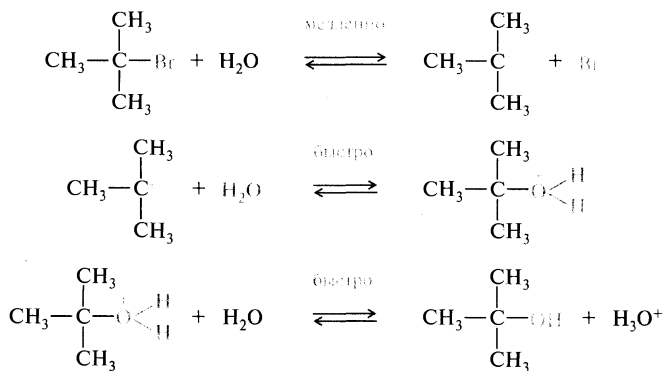
Мономолекулярное нуклеофильное замещение. Как было отмечено выше, скорость реакции гидролиза метилбромид водным раствором щелочи зависит от концентрации обоих реагентов — метилбромид и гидроксид-иона. В то же время гидролиз *трет*-бутилбромид происходит в воде с образованием *трет*-бутилового спирта:



Добавка в водный раствор щелочи и увеличение ее концентрации не приводит к ускорению реакции. Скорость реакции в этом случае зависит только от концентрации субстрата, не зависит от концентрации реагента и может быть выражена уравнением: $v = k[\text{RX}]$.

Очевидно, что реакция гидролиза третичного галогеноалкана реализуется по иному, по сравнению с бимолекулярным нуклеофильным замещением, механизму, в котором на стадии определяющей скорость реакции изменяется состояние связей только в молекуле субстрата. Такой механизм называется мономолекулярным нуклеофильным замещением S_N1 .

Реакция по механизму S_N1 не является согласованным процессом и включает несколько стадий. На первой медленной стадии, лимитирующей процесс в целом, происходит ионизация субстрата с образованием карбокатиона. На второй стадии карбокатион быстро реагирует с нуклеофилом и после отщепления протона превращается в конечный продукт.



Эти две стадии отражены на энергетическом профиле реакции (рис. 13.2). Для первой стадии — ионизации — характерна более высокая энергия активации.

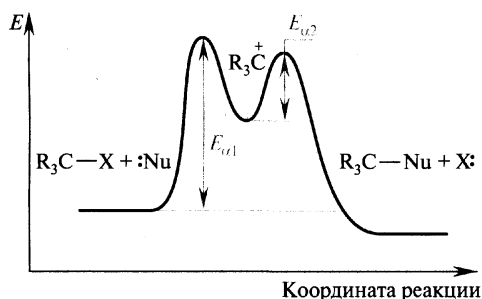
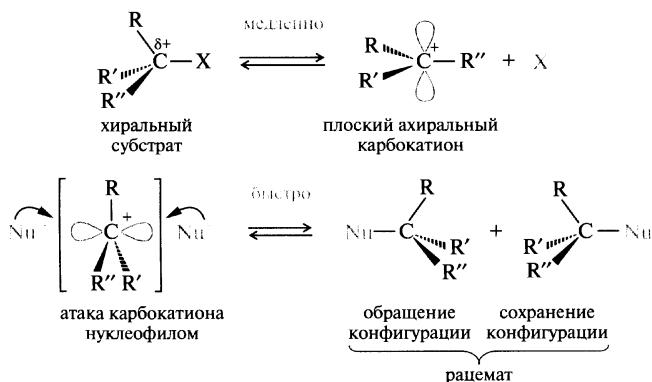


Рис. 13.2. Энергетическая диаграмма реакции мономолекулярного нуклеофильного замещения

ных субстратах, во-первых, затруднена атака реагентом «с тыла» вследствие пространственных препятствий, создаваемых объемными заместителями. Во-вторых, при ионизации субстрата образуются сравнительно стабильные карбокатионы, что делает такое направление реакции энергетически более выгодным.

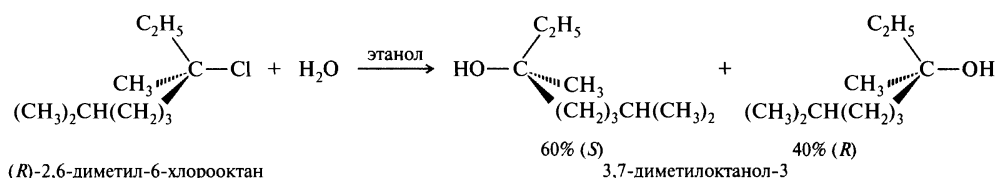
Полярные протонные растворители содействуют ионизации, разрыхляя связи углерод—галоген и сольватируя катион и анион, тем самым снижая энергию активации.

Как и в механизме S_N2 , важным критерием механизма S_N1 является стереохимия реакции. Стереохимический аспект реакции мономолекулярного нуклеофильного замещения особенно нагляден на примере хирального третичного субстрата. В исходном субстрате реакционным центром является тетраэдрический атом углерода. В процессе ионизации образуется карбокатион, в котором три связи с положительно заряженным sp^2 -гибридизованным атомом углерода располагаются в одной плоскости. Нуклеофильный реагент может с одинаковой вероятностью атаковать плоский карбокатион с любой стороны и в зависимости от того, с какой из сторон происходит атака, образуются продукты с сохраненной и обращенной конфигурацией. Стереохимическим результатом реакции является *рацемизация*.

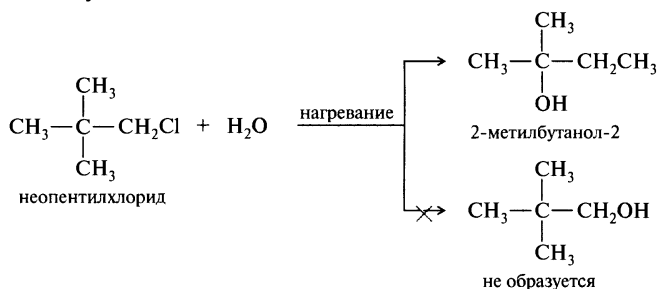


Известны случаи, когда в продуктах реакции мономолекулярного нуклеофильного замещения преобладает энантиомер с обращенной конфигурацией. Например, при гидролизе (*R*)-2,6-диметил-6-хлорооктана образуется соответ-

вующий спирт, состоящий на 40% из энантиомера с сохраненной *R*-конфигурацией и на 60% из энантиомера с обращенной *S*-конфигурацией, т. е. полной рацемизации не происходит. Объяснение этого факта заключается в том, что атака нуклеофильным реагентом происходит раньше, чем хлорид-ион полностью отойдет от карбокатиона. Тогда уходящий хлорид-ион затрудняет атаку нуклеофилом с фронтальной стороны, и поэтому рацемизация протекает не на 100%.

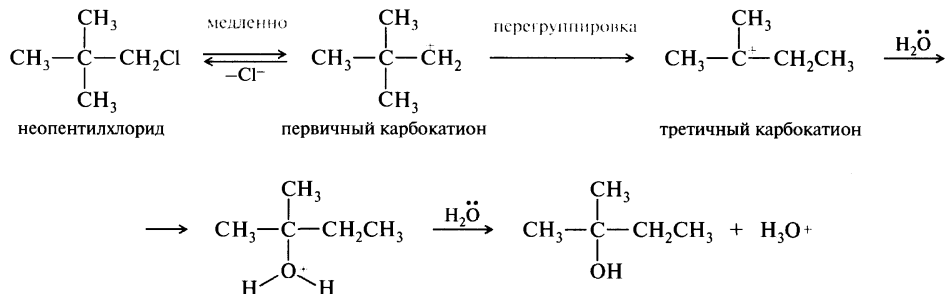


Перегруппировки карбокатионов. Для реакций, протекающих по механизму S_N1 , довольно неожиданным является образование продуктов с изомерным, по сравнению с исходной молекулой, углеродным скелетом. Примером подобного изомерного превращения может служить гидролиз 2,2-диметил-1-хлоропропана (неопентилхлорида), протекающий в условиях, соответствующих механизму S_N1 . В результате реакции следовало ожидать образования 2,2-диметилпропанола-1, но в действительности единственным продуктом реакции является 2-метилбутанол-2:



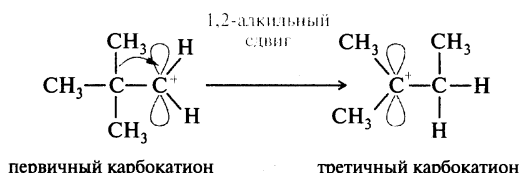
Чем обусловлено появление третичного, а не первичного спирта в этой реакции? Очевидно, что в процессе реакции происходит изменение углеродного скелета молекулы субстрата.

Ключевой стадией реакции по механизму S_N1 является диссоциация молекулы субстрата на сольватированные ионы. Чем выше стабильность карбокатиона, тем легче он образуется и тем ниже энергетический барьер стадии реакции, приводящей к его образованию. Перегруппировки приводят к образованию более стабильных карбокатионов из менее стабильных.

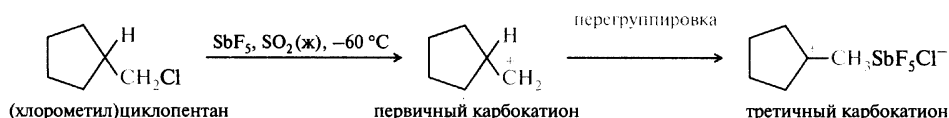
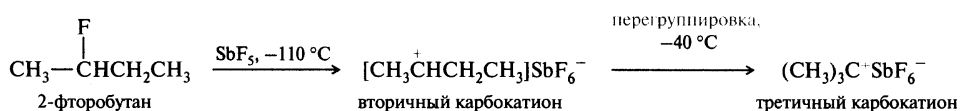


Реакция, приводящая к перегруппировке углеродного скелета, называется **перегруппировкой Вагнера — Меервейна**.

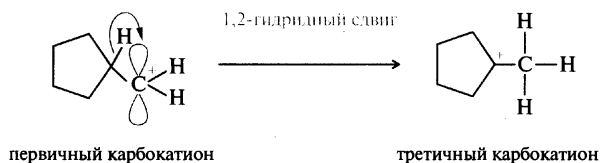
Перегруппировки карбокатионов заключаются в перемещении алкильных и арильных групп или атома водорода с парой электронов разрывающейся ковалентной связи, которые участвуют в образовании новой связи с положительно заряженным атомом углерода. Как правило, перенос осуществляется между двумя соседними атомами углерода, поэтому такие перегруппировки часто называют 1,2-сдвигом. При гидролизе неопентилхлорида перегруппировка первичного карбокатиона в третичный осуществляется как 1,2-алкильный сдвиг:



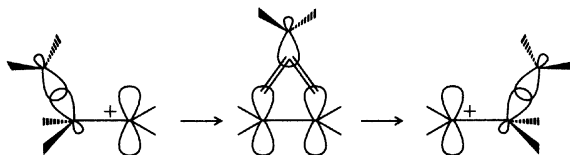
Перегруппировки карбокатионов, образующихся из алкилгалогенидов в присутствии фторида сурьмы(V), зафиксированы методом ЯМР при низких температурах, например:



Перегруппировка первичного карбокатиона, образующегося из 1-хлорометилциклопентана, происходит как 1,2-гидридный сдвиг:

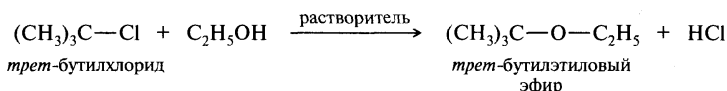


Перенос гидрид-иона или метильной группы с парой электронов связи подразумевает наличие копланарности орбитали карбокатиона и орбитали, участвующей в миграции. Переходное состояние включает трехцентровую двухэлектронную связь (подобно циклопропенильному карбокатиону) и, видимо, поэтому не требует высокой энергии активации:



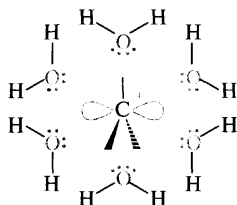
Влияние растворителя. Полярные протонные растворители благоприятствуют протеканию реакции по механизму S_N1 . Чем полярнее растворитель, тем больше его сольватирующая способность и тем быстрее происходит ионизация субстрата. Сольватация карбокатиона молекулами растворителя является фактором, стабилизирующим интермедиат и тем самым увеличивающим скорость реакции. К числу растворителей, в которых осуществляются реакции по механизму S_N1 , относятся вода (диэлектрическая проницаемость $\epsilon = 80,4$), муравьиная кислота ($\epsilon = 58,0$), метанол ($\epsilon = 33,6$), водно-спиртовые смеси. Чем более полярен растворитель и чем больше его диэлектрическая проницаемость, тем выше скорость ре-

акции, что хорошо иллюстрируется на примере реакции образования *трет*-бутилэтилового эфира из *трет*-бутилхлорида:



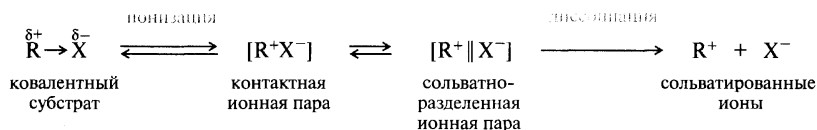
Растворитель	H ₂ O	C ₂ H ₅ OH (20%)	C ₂ H ₅ OH (40%)	C ₂ H ₅ OH
Относительная реакционная способность	100	14	0,1	0,01

Ниже схематично показана сольватация карбокатиона молекулами воды:

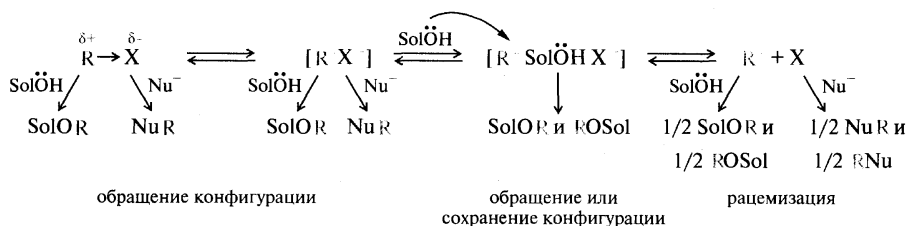


Механизм нуклеофильного замещения с участием ионных пар. Реакции, протекающие исключительно по одному механизму, представляют собой предельные случаи. Множество реакций принадлежит к промежуточному типу, когда ни молекулярность, ни стереохимия реакций не соответствуют в точности моно- или бимолекулярному механизму.

На основе детальных кинетических и стереохимических исследований, главным образом реакций сольволиза, был сформулирован единый механизм нуклеофильного замещения с участием *ионных пар*. Эта работа связана с именами С. Уинштейна и сотрудников Калифорнийского университета. Было предположено, что кроме ковалентного субстрата и диссоциированного карбокатиона в реакциях могут принимать участие две промежуточные ионные пары. Одна из них — *контактная* — образуется, когда ковалентная связь в субстрате разорвана, но катион и анион находятся рядом и удерживаются за счет сил электростатического притяжения. Другая — *сольватно-разделенная* — образуется, когда в пространстве между катионом и анионом может находиться одна или несколько молекул растворителя.



Объединенный ион-парный механизм подразумевает возможность осуществления нуклеофильной атаки на субстрат, контактную или сольватно-разделенную ионные пары и катион. Стереохимический результат таких возможных реакций представлен на следующей схеме, где Nu[−] — нуклеофил, а SolOH — растворитель, выступающий в роли нуклеофила в сольватолитических реакциях (от англ. *solvent* — растворитель):

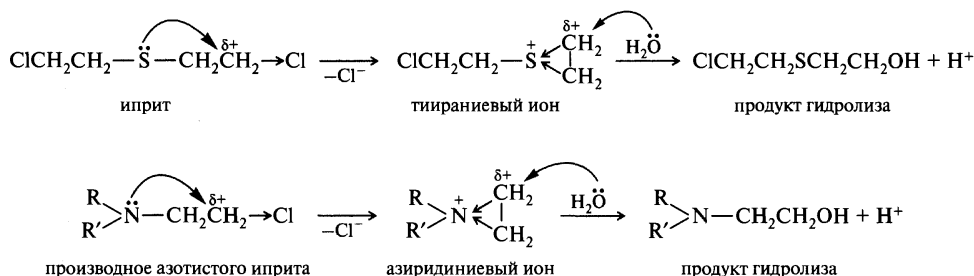


Атака нуклеофилом или нуклеофилом-растворителем ковалентного субстрата или контактной ионной пары возможна только с тыла; в результате происходит обращение конфигурации. Атака внешним нуклеофилом сольватно-разделенной ионной пары приводит

к обращению конфигурации в продукте, а взаимодействие с нуклеофилом-растворителем в составе ионной пары — к сохранению конфигурации. Таким образом, стереоселективность взаимодействия снижается и следует ожидать некоторой степени рацемизации. Атака нуклеофильными реагентами плоского карбокатиона приводит к полной рацемизации. Суммарный итог реакции нуклеофильного замещения определяется конкуренцией процессов ионизации, диссоциации и нуклеофильной атаки, протекающих с различными скоростями.

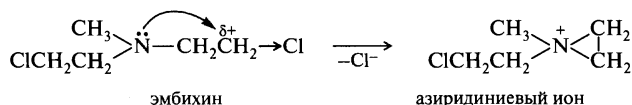
Реакции с участием соседних групп. Для субстратов, имеющих у β -атома углерода по отношению к уходящему иону атом с неподеленной парой электронов, обнаружены отличия в кинетике и стереохимии реакций. В таких случаях скорость реакции значительно выше и в процессе реакции сохраняется конфигурация центра хиральности.

В ходе реакции происходят два акта нуклеофильного замещения. На первой стадии «внутренний» нуклеофил вытесняет уходящую группу, образуя трехчленный цикл. На второй стадии этот напряженный цикл легко раскрывается под действием внешнего нуклеофила, например воды, с образованием продукта реакции гидролиза. Каждая из стадий протекает с обращением конфигурации, но двойное обращение приводит к тому, что окончательным результатом является сохраненная конфигурация. Примером реакции с участием соседних групп (соседнего гетероатома) служит гидролиз иприта:

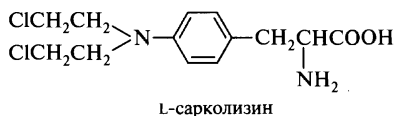
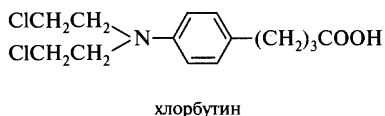


Иприт (горчичный газ) использовался как боевой отравляющий газ в первой мировой войне.

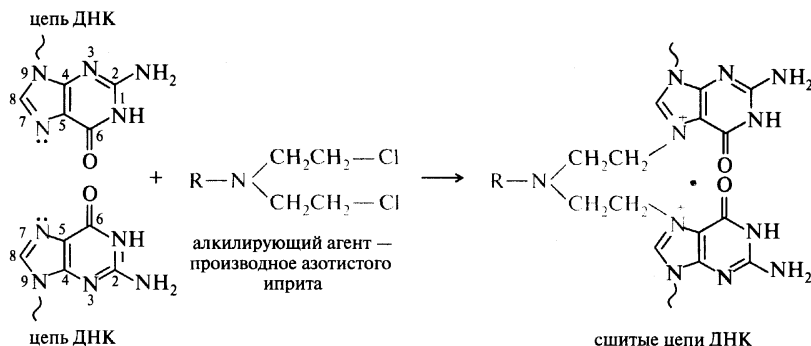
Менее токсичные производные азотистого иприта применяются как алкилирующие агенты, избирательно действующие на клетки опухолей млекопитающих. Первым лекарственным веществом из класса алкилирующих агентов, используемых для лечения онкологических заболеваний, был **эмбихин**. В водной среде эмбихин медленно циклизуется в азиридиновый катион, который и является истинным лекарственным средством. Таким образом, эмбихин представляет собой пример *пролекарства*, из которого уже в организме генерируется терапевтически активное вещество:



Эмбихин оказывает мощное действие на опухолевые клетки, но оно ослаблено тем, что в организме трехчленный азиридиновый ион быстро гидролизует и большая часть препарата не достигает места действия. Созданные подобно эмбихину родственные лекарственные вещества **хлорбутин** и **L-сарколизин** содержат менее нуклеофильный атом азота, находящийся в сопряжении с ароматическим кольцом, вследствие чего они образуют азиридиновые катионы крайне медленно. Такие вещества успевают достичь места действия прежде, чем большая часть их подвергнется гидролизу или вступит в какие-либо побочные реакции.



Предполагают, что фармакологический эффект алкилирующих агентов основан на взаимодействии с нуклеофильными атомами азота в положении 7 гуаниновых оснований ДНК. В результате такого взаимодействия между цепями ДНК образуются поперечные сшивки, препятствующие ее репликации:

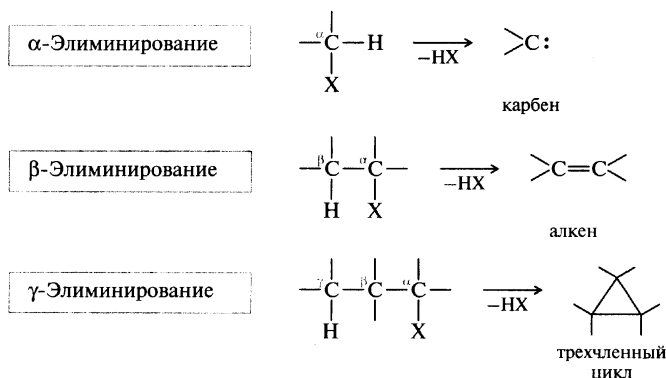


Ядра клеток опухолевых тканей и лимфоидной ткани обладают высокой чувствительностью к алкилирующим агентам. Алкилирующая способность азиридинового иона возрастает при снижении pH от 7 до 5. Таким образом, избирательность алкилирующих агентов основана на том, что действие производных азотистого иприта направлено против злокачественных клеток с пониженным значением pH.

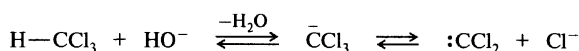
13.4.3. Реакции элиминирования

Другим характерным для галогеноалканов типом реакций являются реакции элиминирования (отщепления). Поскольку в процессе реакции от молекулы субстрата отщепляются атомы водорода и галогена, то такие реакции называются *дегидрогалогенированием*.

В зависимости от взаимного расположения отщепляющихся атомов водорода и галогена возможны три типа реакций элиминирования:



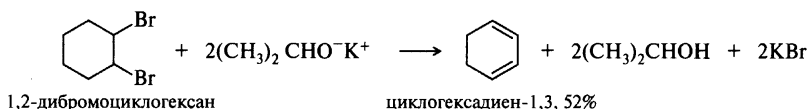
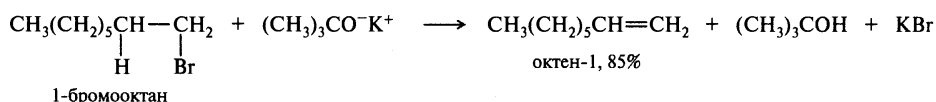
α-Элиминирование галогеноводорода под действием сильного основания приводит к образованию *карбенов*. Примером такой реакции является образование дихлоркарбена из хлороформа (см. 7.3):



Карбены являются очень реакционноспособными электрофилами, на чем основано их участие во многих реакциях (см. 21.4.3).

При γ -элиминировании образуются трехчленные циклические продукты, но такие реакции сложнее осуществляются вследствие удаленности реакционных центров и уменьшения их взаимного влияния.

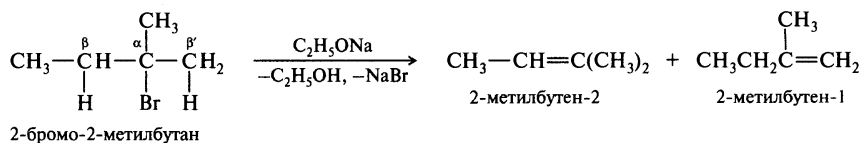
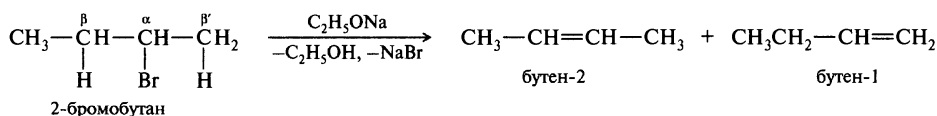
Наиболее распространены реакции β -элиминирования. Далее при описании этих реакций символ β будет опущен. В процессе реакции дегидрогалогенирования нуклеофил, который в то же время является и основанием, вытесняет галоген и отщепляет протон от β -СН-кислотного центра. Очевидно, что для отрыва протона от слабой СН-кислоты нужно сильное основание. Для проведения реакций элиминирования обычно применяют алкоксид-ионы в среде соответствующего спирта или концентрированные спиртовые растворы щелочи:



Если в исходном субстрате имеется альтернативная возможность отщепления протонов от β - и β' -атомов углерода, то может образоваться смесь алкенов. Для предсказания преобладающего продукта реакции дегидрогалогенирования можно руководствоваться **правилом Зайцева (1875)**:

❗ в большинстве реакций дегидрогалогенирования атом водорода отщепляется преимущественно от соседнего наименее гидрогенизированного атома углерода.

В результате образуются наиболее замещенные (наиболее термодинамически стабильные) алкены:



В приведенных реакциях соотношение бутена-2 к бутену-1 составляет 81 : 19, а 2-метилбутена-2 к 2-метилбутену-1 — 70 : 30.

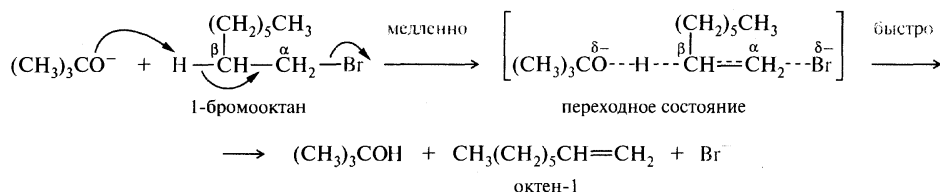
Механизм реакций бимолекулярного элиминирования. Как и в случае реакций нуклеофильного замещения, возможны предельные механизмы реакций элиминирования — бимолекулярное ($E2$) и мономолекулярное ($E1$) элиминирование.

Реакция, протекающая по механизму бимолекулярного элиминирования, является одностадийным синхронным процессом. Она конкурирует с реакци-

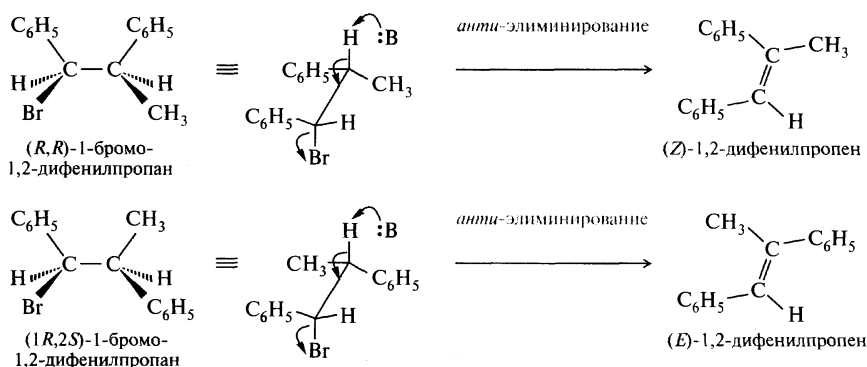
ей бимолекулярного нуклеофильного замещения. Преимущественное осуществление той или иной из этих конкурентных реакций обусловлено направлением атаки реагентом на субстрат. Реагент со свободной парой электронов либо действует только как нуклеофил (тогда происходит реакция замещения), либо атакует СН-кислотный центр, действуя и как нуклеофил, и как основание (тогда происходит реакция элиминирования).

По механизму бимолекулярного элиминирования происходит дегидрогалогенирование первичных и вторичных галогеноалканов с небольшими по объему заместителями у реакционных центров. Реакция характеризуется кинетикой второго порядка. Скорость ее пропорциональна концентрациям основания и субстрата: $v = k[B^-][RX]$. При замене атома водорода у β -атома углерода на дейтерий наблюдается закономерное уменьшение скорости реакции (кинетический изотопный эффект). Это свидетельствует о том, что разрыв связи С—Н происходит на стадии, лимитирующей скорость реакции.

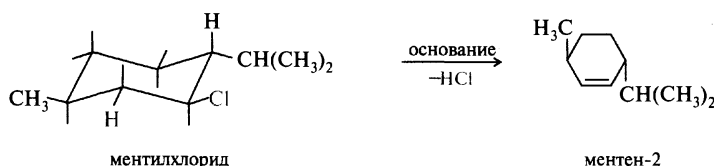
Представленная ниже реакция образования октена-1 из 1-бромooктана протекает по механизму *E2*. Основание (нуклеофил) — *трет*-бутоксид-ион — отрывает протон от β -атома углерода и одновременно вытесняет бромид-ион. Лимитирующей стадией этого согласованного процесса является достижение переходного состояния. Переходное состояние характеризуется наличием частично расщепившихся связей С—Br и С—Н и частично образовавшихся связей О—Н и π -связи:



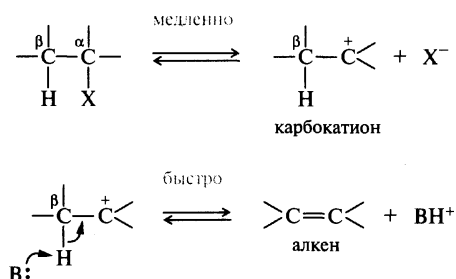
Стереоспецифичность реакции. Одной из важных характеристик механизма *E2* является пространственная направленность реакции. Бимолекулярное отщепление протекает как *анти*-элиминирование (*транс*-элиминирование), когда атом водорода и галогена уходят из молекулы субстрата в противоположных направлениях. Это означает, что в субстрате они должны находиться в антиперипланарной конформации (см. 4.3.1). В этой конформации требуется меньше энергии для достижения переходного состояния, а активированный комплекс обладает геометрией, сходной с геометрией получающегося алкена. Например, при дегидробромировании 1-бromo-1,2-дифенилпропана из одной пары энантиомеров (1*R*,2*R* и 1*S*,2*S*) образуется только *Z*-алкен, а из другой (1*R*,2*S* и 1*S*,2*R*) — только *E*-алкен:



Подобное направление элиминирования было подтверждено при изучении реакций в циклических системах. При дегидрохлорировании ментилхлорида, согласно правилу Зайцева, должен был бы образоваться наиболее замещенный ненасыщенный углеводород. Однако единственным продуктом реакции оказался наименее замещенный. В ментилхлориде в *анти*-положении к хлору находится только один атом водорода и, следовательно, только этот атом может отщепляться одновременно с атомом хлора, несмотря на то что такое направление реакции приводит к менее замещенному соединению:

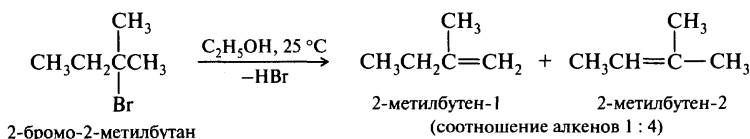


Механизм реакций мономолекулярного элиминирования. По механизму мономолекулярного элиминирования осуществляется дегидрогалогенирование третичных и вторичных галогеноалканов с объемными заместителями у реакционных центров в случае, когда используют низкую концентрацию основания (основанием может быть и применяемый растворитель). Реакция представляет собой двухстадийный процесс. Стадией, определяющей скорость реакции, является отщепление галогена с образованием карбокатиона. За этой стадией следует быстрая атака основанием протона у β -атома углерода, и в результате образуется кратная связь:



Реакционная способность в реакциях, протекающих по механизму $E1$, соответствует стабильности образующихся карбокатионов: третичные > вторичные > первичные.

По механизму мономолекулярного элиминирования осуществляется дегидробромирование 2-бromo-2-метилбутана в этаноле. В продуктах реакции элиминирования преобладает более замещенный алкен — 2-метилбутен-2, т. е. реакция протекает преимущественно по правилу Зайцева:



Как и для других механизмов, описанных в этой главе, получены конкретные доказательства и в пользу механизма $E1$. Реакция соответствует кинетике первого порядка, т. е. скорость реакции зависит только от концентрации суб-

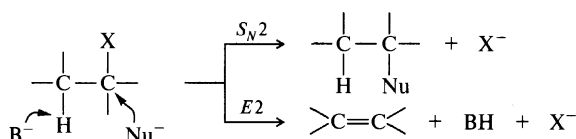
страта: $v = k[RX]$. Ионизации субстрата способствуют растворители, хорошо сольватирующие карбокатион — спирты, водно-спиртовые смеси, карбоновые кислоты. Поскольку в качестве интермедиатов в реакциях образуются карбокатионы, мономолекулярное элиминирование может сопровождаться перегруппировками углеродного скелета. Примером подобной перегруппировки является образование 2-метилбутена-2 из неопентилбромида:



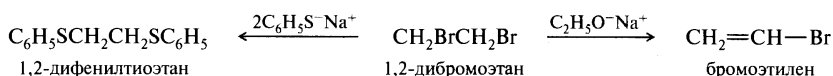
13.4.4. Конкурентность реакций нуклеофильного замещения и элиминирования

Конкурентность реакций нуклеофильного замещения и элиминирования обусловлена тем, что они осуществляются для одних и тех же субстратов и под влиянием одних и тех же реагентов. Если необходимо получить продукт замещения, то стараются избежать элиминирования. И наоборот, в случае получения алкенов стараются избежать замещения.

В бимолекулярных процессах решающее воздействие на направление реакции (замещение или элиминирование) оказывает относительная нуклеофильность и основность реагента, что можно представить следующей схемой:

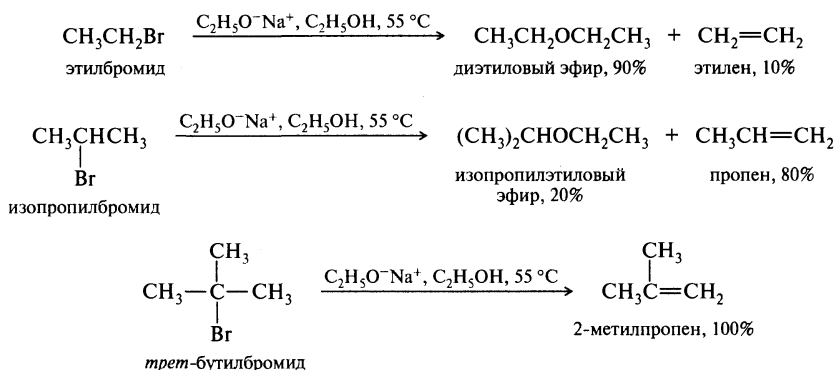


Уже отмечалось, что понятия «нуклеофил» и «основание» не тождественны и хороший нуклеофил необязательно будет сильным основанием, и наоборот (см. 13.4.2). В связи с этим можно добиться преимущественного протекания элиминирования, если применять более сильные основания, или же, используя хорошие нуклеофилы, но слабые основания, направить реакцию по пути нуклеофильного замещения:

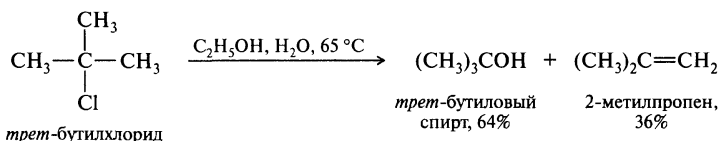


При использовании одного и того же реагента конкурентность реакций бимолекулярного замещения и элиминирования определяется структурой субстрата. Первичные галогеноалканы преимущественно подвергаются нуклеофильному замещению, вторичные и третичные, наоборот, подвергаются замещению труднее, а элиминированию легче. Третичные галогеноалканы

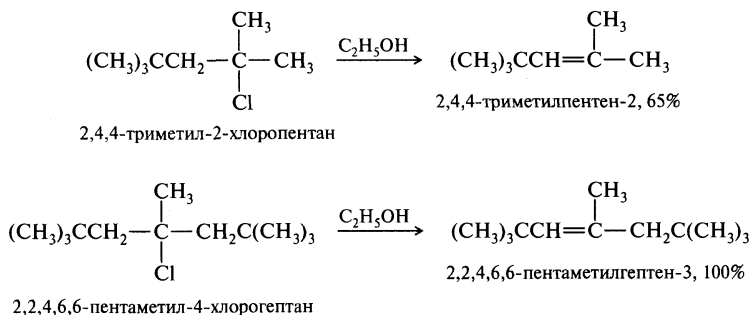
в условиях реакции бимолекулярного элиминирования (сильное основание, слабоионизирующая среда) могут образовывать только алкены:



Конкуренция процессов по механизмам мономолекулярного нуклеофильного замещения S_N1 и элиминирования $E1$ определяется тем, что они включают одну и ту же стадию диссоциации субстрата по связи $\text{C}-\text{X}$, лимитирующую скорость реакции в целом. И в этом случае образуется смесь продуктов замещения и элиминирования, как правило, с преобладанием продукта замещения:



Можно отметить еще одно обстоятельство, вносящее вклад в соотношение продуктов замещения и элиминирования. При атаке нуклеофилом карбокатиона возрастает стерическое напряжение вокруг реакционного центра, связанное с изменением состояния sp^2 -гибридизации атома углерода в состояние sp^3 -гибридизации. Если вместо реакции замещения будет происходить отщепление протона с образованием алкена, то увеличения стерических напряжений не происходит. Поэтому чем больший объем занимают радикалы, связанные с реакционным центром в карбокатионе, тем предпочтительнее становится элиминирование. В вышеприведенном примере выход продукта реакции элиминирования составлял только 36%, тогда как в представленных ниже реакциях выходы алкенов значительно выше:



Для прогнозирования предпочтительного направления реакции можно использовать следующие полезные обобщения:

- В более полярных растворителях предпочтительно протекают реакции замещения по сравнению с элиминированием. Так, в водном растворе щелочи протекает реакция замещения, в спиртовом растворе щелочи — реакция элиминирования.

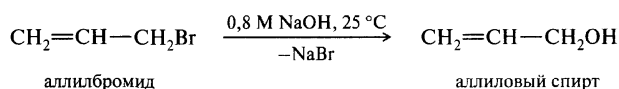
- Сильные основания (амид-ион, алкоксид-ионы) направляют реакцию в большей степени в сторону элиминирования, чем замещения. В этом случае элиминирование протекает по механизму *E2*.

- Для получения алкенов лучше использовать условия, способствующие течению реакции по механизму *E2*. Элиминирование по механизму *E1* сопровождается перегруппировками углеродного скелета.

- Повышение температуры увеличивает степень элиминирования за счет снижения степени замещения.

13.4.5. Реакционная способность аллил- и бензилгалогенидов

Аллил- и бензилгалогениды чрезвычайно легко вступают в реакции нуклеофильного замещения. Например, гидролиз аллил- и бензилбромидов осуществляется кипячением с водой, а при использовании вместо слабого нуклеофила — воды — более сильного нуклеофила — водного раствора гидроксида натрия — реакция происходит уже при комнатной температуре:

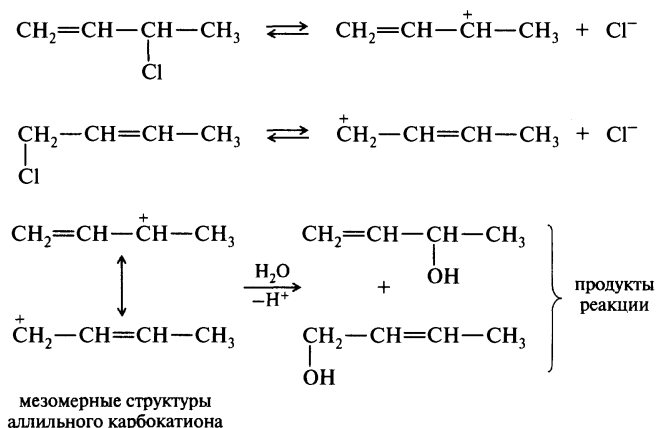


Гидролиз 3-хлоробутена-1 и 1-хлоробутена-2 протекает с одной и той же скоростью, хотя первое из этих соединений относится ко вторичным, а другое — к первичным галогенопроизводным. В результате каждой из этих реакций образуются одни и те же продукты:

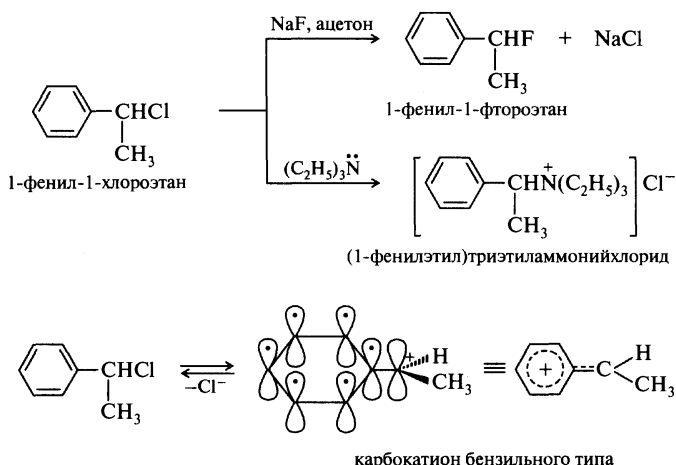


Эти экспериментальные данные легко укладываются в рамки механизма мономолекулярного нуклеофильного замещения S_N1 . Каждый из рассматриваемых субстратов на стадии диссоциации образует катион аллильного типа. Аллильный карбокатион стабилизирован вследствие сопряжения вакантной *p*-орбитали с соседней π -связью и делокализации заряда по сопряженной системе. Для каждого из исходных субстратов карбокатион аллильного типа может быть представлен граничными каноническими структурами с различным распределением положительного заряда (см. 2.2.1). Взаимодействие аллильного карбокатиона на второй стадии с нуклеофилом (водой) приводит к образованию смеси двух спиртов.

Значительная реакционная способность аллилгалогенидов в реакциях нуклеофильного замещения обусловлена стабильностью интермедиата (аллильного карбокатиона), что уменьшает энергию активации, необходимую для его образования:

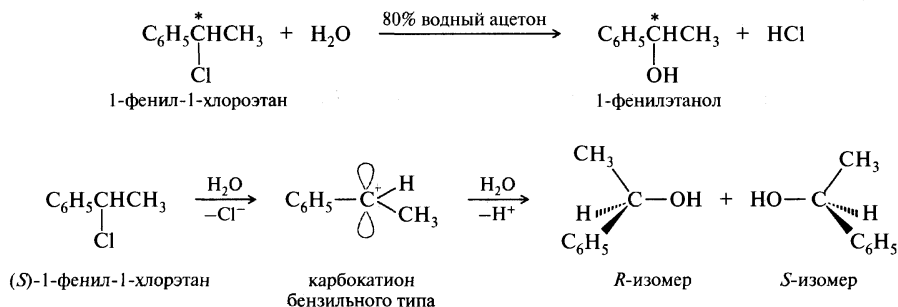


Аналогично для бензилгалогенидов характерна склонность к реакциям мономолекулярного нуклеофильного замещения. Подтверждением этого является взаимодействие 1-фенил-1-хлорэтана с нуклеофильными реагентами — фторид-ионом и триэтиламином. Несмотря на то что в этих реакциях участвуют различные по силе нуклеофилы, обе реакции осуществляются с приблизительно одной и той же скоростью, так как лимитирующей стадией реакции является образование одного и того же карбокатиона бензильного типа:

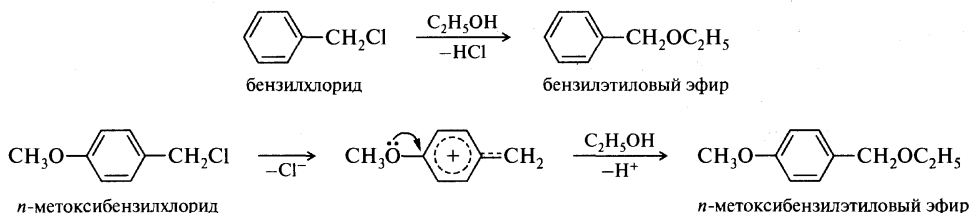


Во многих случаях и кинетика, и стереохимия реакций бензилгалогенидов соответствует мономолекулярному механизму. Скорость реакции гидролиза 1-фенил-1-хлорэтана в водном ацетоне зависит только от концентрации субстрата и не зависит от концентрации воды. При использовании оптически активного (*S*)-1-фенил-1-хлорэтана в результате реакции образуется 51% про-

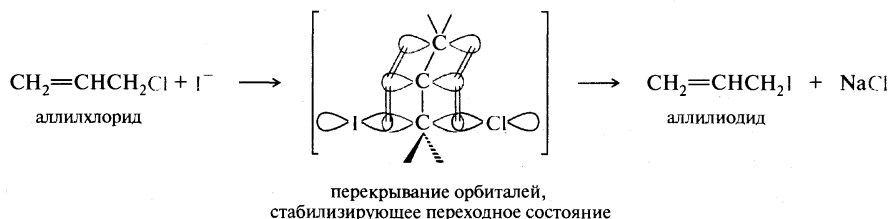
дукта с *R*-конфигурацией и 49% продукта с *S*-конфигурацией, т. е. реакция протекает с рацемизацией на 98%:



Образующийся в результате диссоциации субстрата на медленной стадии бензильный карбокатион стабилизирован вследствие делокализации положительного заряда по сопряженной системе ароматического кольца. Очевидно, что заместители, которые могут дополнительно стабилизировать интермедиат, будут повышать реакционную способность бензилгалогенидов. Так, скорость реакции 4-метоксибензилхлорида с этанолом значительно выше, чем для незамещенного бензилхлорида, что объясняется дополнительным влиянием электронодонорной метоксигруппы на стабилизацию карбокатиона:



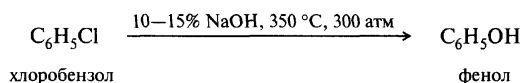
Нуклеофильное замещение в ряду аллил- и бензилгалогенидов может происходить и по механизму бимолекулярного нуклеофильного замещения S_N2 , если для этого созданы соответствующие условия (высокая концентрация нуклеофила, малополярная слабоионизирующая среда). И в этом случае замещение уходящего иона происходит легче, чем для алкилгалогенидов. Аллилхлорид в реакции с иодид-ионом в ацетоне в 33 раза реакционноспособнее этилхлорида, бензилхлорид — в 93 раза. Полагают, что увеличение скорости обусловлено стабилизацией переходного состояния за счет сопряжения орбитали *p*-типа, возникающей у атакуемого атома углерода в переходном состоянии, с π -орбиталью соседней двойной связи:



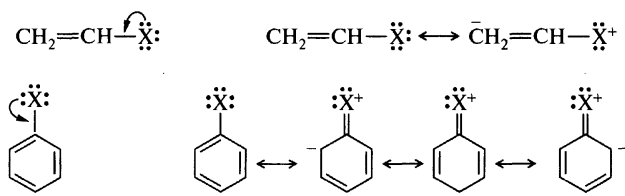
13.4.6. Реакционная способность винил- и арилгалогенидов

В этих соединениях галоген непосредственно связан с атомом углерода кратной связи или бензольного кольца. В отличие от аллил- и бензилгалогенидов винил- и арилгалогениды обладают низкой реакционной способностью в обычных реакциях нуклеофильного замещения и элиминирования. Так, нагревая винилхлорид или бромид, равно как и хлоро- или бромобензол, с нитратом серебра в этаноле в течение нескольких дней не удастся обнаружить даже следов хлорида или бромида серебра, тогда как данная реакция для аллильных, бензильных и третичных галогенопроизводных происходит практически мгновенно, а для первичных и вторичных галогенидов в течение нескольких минут.

Винилгалогениды не удастся превратить при действии обычных нуклеофильных реагентов в соответствующие спирты, простые эфиры, амины, нитрилы. В реакции элиминирования винилхлорид при действии спиртовым раствором гидроксида натрия очень медленно и с небольшим выходом образует ацетилен. Гидролиз хлоробензола можно осуществить лишь при температурах выше 300 °С и высоком давлении:



Инертность винил- и арилгалогенидов в перечисленных реакциях обусловлена их строением. Неподделенная пара электронов атома галогена вступает в *p*,*π*-сопряжение с двойной связью или *π*-электронной системой кольца. Делокализацию *n*-электронов гетероатома можно проиллюстрировать предельными мезомерными структурами, которые вносят вклад в реальную структуру. Реальная структура молекулы при данном способе описания представляет собой гибрид предельных структур. Вклад структур с разделенными зарядами сообщает связи углерод—галоген некоторый двоевязанный характер.



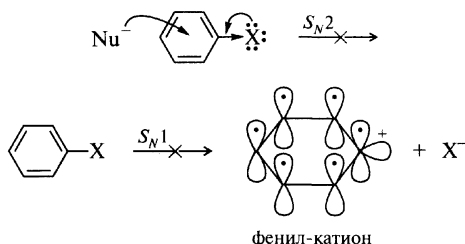
Описанное строение винил- и арилгалогенидов подтверждается физическими свойствами данного типа галогенопроизводных, представленными в табл. 13.3. Как видно из данных табл. 13.3, связь углерод—галоген в винил- и арилгалогенидах короче, а следовательно, и прочнее, чем в алкилгалогенидах. Дипольные моменты винил- и арилгалогенидов гораздо меньше, чем у галогеноалканов, что согласуется с проявлением в этих соединениях +*M*-эффектов атомов хлора и брома, а также с меньшим различием в электроотрицательности между атомами углерода в *sp*²-гибридном состоянии и галогеном.

Арилгалогениды не реагируют с нуклеофильными реагентами ни по механизму бимолекулярного, ни по механизму мономолекулярного замещения. В первом случае ароматическое кольцо затрудняет атаку с тыла и достижение

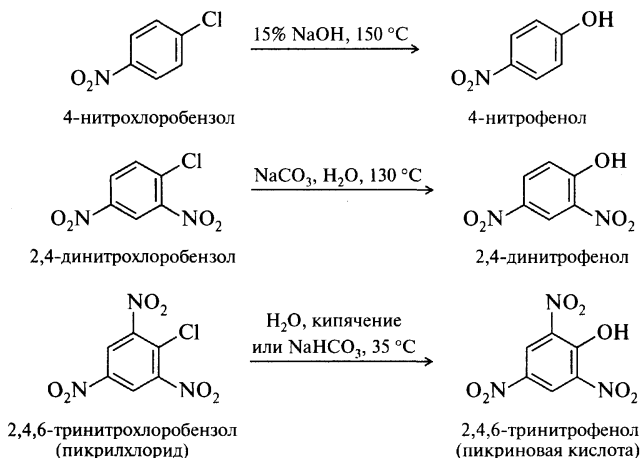
Таблица 13.3. Длины связей C—Hal и дипольные моменты некоторых хлоро- и бромуглеводородов

Название	Формула	Длина связи, нм	Дипольный момент, D
Хлорэтан	CH ₃ CH ₂ Cl	0,177	2,05
Бромэтан	CH ₃ CH ₂ Br	0,194	2,01
Хлорэтен	CH ₂ =CHCl	0,172	1,44
Бромэтен	CH ₂ =CHBr	0,189	1,41
Хлоробензол	C ₆ H ₅ Cl	0,170	1,76
Бромобензол	C ₆ H ₅ Br	0,185	1,64

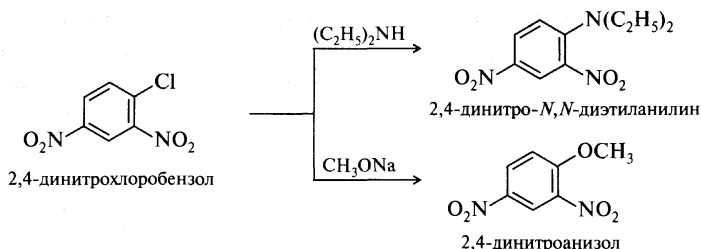
переходного состояния в реакциях по механизму S_N2 . Реакция, идущая по механизму S_N1 , должна была бы приводить к образованию интермедиата, которым в данном случае являлся бы нестабильный фенил-катион. В фенил-катионе вакантной является sp^2 -гибридная орбиталь, расположенная в перпендикулярной плоскости по отношению к p -орбиталям кольца, в связи с чем становится невозможной делокализация положительного заряда с участием π -системы кольца:



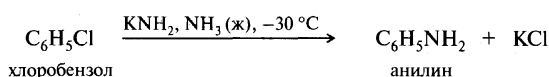
Выше уже отмечалось, что хлоробензол превращается в фенол под действием гидроксида натрия только в очень жестких условиях. Однако известен и целый ряд факторов, когда замещение галогена в арилгалогенидах осуществляется удивительно легко. Электроноакцепторные заместители (обычно нитро- или нитрозогруппы) в *орто*- и *пара*-положениях кольца по отношению к галогену значительно облегчают протекание реакции замещения. Одна нитрогруппа, введенная в кольцо, увеличивает скорость реакции в 10^6 раз, две — в 10^{15} раз. Примеры таких реакций представлены ниже:



Аналогично протекают реакции замещения хлора в 1-хлоро-2,4-динитробензоле на диметиламиногруппу или метоксигруппу (в растворе метанола), которые осуществляются со значительной скоростью уже при комнатной температуре:

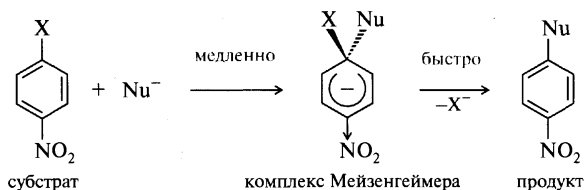


Известны примеры иного рода, когда сравнительно легко происходит замещение галогена в арилгалогенидах, не содержащих электроноакцепторных групп, активирующих данные субстраты в реакциях замещения. В этом случае для осуществления реакции используется сильное основание и неводная среда, как, например, в реакции превращения хлоробензола в анилин под действием амида калия в жидком аммиаке:



Очевидно, что в том и другом случае реакции осуществляются по механизмам, отличным от классических механизмов S_N2 и S_N1 .

Механизм присоединения—отщепления. Этот механизм, обозначаемый S_NAr , характерен для арилгалогенидов, содержащих активирующие электроноакцепторные заместители в *орто*- и *пара*-положениях кольца. Реакция осуществляется в две стадии, из которых лимитирующей обычно является первая. На первой стадии происходит атака нуклеофилом атома углерода, связанного с галогеном, с образованием интермедиата — анионного аналога σ -комплекса, от которого затем отщепляется уходящая группа. Скорость данных реакций зависит от концентрации субстрата и нуклеофила, поэтому она в какой-то степени напоминает бимолекулярное нуклеофильное замещение у галогеноалканов:



Одним из убедительных доказательств механизма S_NAg явилось выделение интермедиата в представленной ниже реакции, который был назван *комплексом Мейзенгеймера*. Субстратом в данной реакции является не арилгалогенид, а ароматический простой эфир:

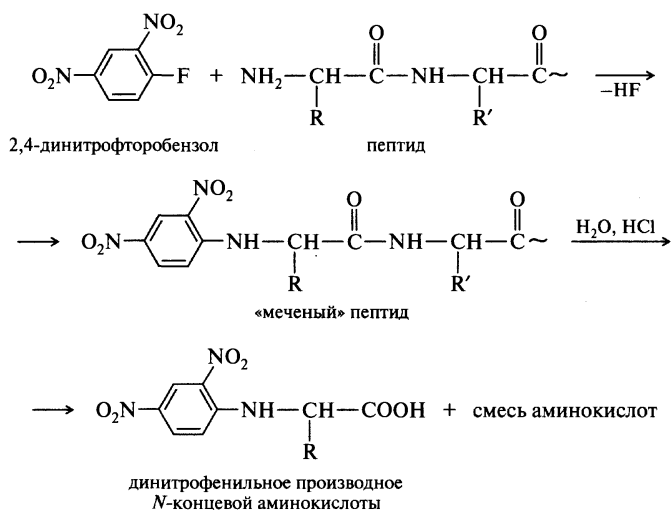


Этот пример приведен как исторически первый случай выделения интермедиата (1902). В настоящее время спектральными исследованиями подтверждено большое число интермедиатов, подобных комплексу Мейзенгеймера.

Данный механизм объясняется активирующим влиянием электроноакцепторных заместителей. При образовании комплекса Мейзенгеймера происходит нарушение ароматичности π -системы кольца. Акцепторная нитрогруппа, оттягивая электронную плотность, стабилизирует интермедиат и тем самым облегчает протекание реакции:



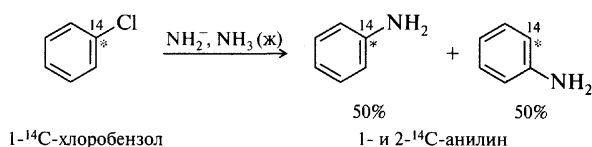
Другое доказательство механизма S_NAr получено при изучении влияния природы уходящей группы. В реакции нуклеофильного замещения алкилгалогенидов лучшими нуклеофугами были иодид- и бромид-ионы, а фторид-ион — самой плохой уходящей группой. В механизме S_NAr чаще наблюдается обратная последовательность: фторпроизводные субстраты реагируют с большей скоростью. Наиболее электроотрицательный атом фтора вызывает наибольший дефицит электронной плотности у связанного с ним атома углерода, что облегчает атаку нуклеофилом электрофильного атома углерода. Высокая реакционная способность фтороаренов используется в практических целях. В частности, одним из хороших реагентов, применяемых для анализа N -концевых аминокислот в пептидах, является 2,4-динитрофторобензол (*реактив Сенгера*):



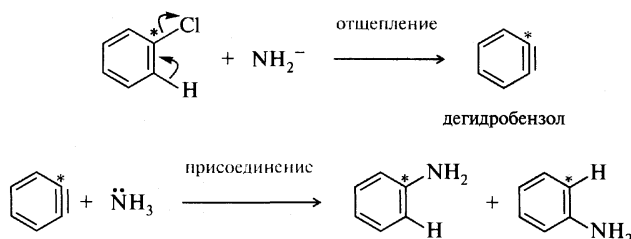
Механизм отщепления—присоединения (ариновый механизм). При действии сильных оснований на арилгалогениды, не содержащие активирующих электроноакцепторных групп, замещение галогена происходит по механизму иному, чем механизм S_NAr . Выше был представлен пример такой реакции —

взаимодействие хлоробензола с амид-ионом в жидком аммиаке, приводящее к замещению хлора на NH_2 -группу. Реакция протекает быстро и легко при температуре -30°C . Но более удивительным в данной реакции является даже не сам факт легкого превращения хлоробензола в анилин, а положение входящей аминогруппы. В 1953 г. профессор Калифорнийского университета Дж. Робертс провел изящный эксперимент с использованием изотопно-меченого хлоробензола и установил, что входящая группа не всегда занимает положение, освобожденное галогеном.

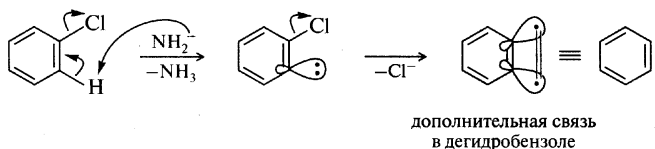
При взаимодействии 1- ^{14}C -хлоробензола с амидом калия образуется анилин, в почти равных количествах меченый по положениям 1 и 2 кольца:



Такой результат можно объяснить с помощью механизма, включающего отщепление атомов водорода и хлора от соседних атомов углерода с образованием интермедиата и последующим присоединением реагента к интермедиату:

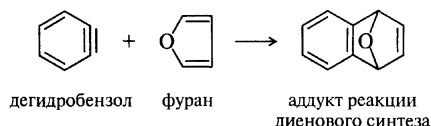


Интермедиат, образующийся в данной реакции, получил название **дегидробензол** (в общем виде производные дегидробензола называют *аринами*). Расщепляющиеся в субстрате σ -связи $\text{C}-\text{H}$ и $\text{C}-\text{Cl}$ перпендикулярны ароматической системе π -электронов. После элиминирования H и Cl дополнительная связь в дегидробензоле образуется при боковом перекрывании гибридных sp^2 -орбиталей. Она лежит в плоскости σ -связей, перпендикулярных ароматическому секстету. Два электрона локализованы на формальной π -орбитали, которая охватывает только два атома углерода. Интермедиат может быть атакован реагентом по любому из двух атомов дополнительной связи. Именно поэтому около половины изотопного ^{14}C -бензола содержало аминогруппу у соседнего с меченым атомом углерода:



В обычных условиях дегидробензол выделить не удастся. Дегидробензол был получен при низких температурах (-265°C) в инертной атмосфере аргона,

и при этих условиях был снят его ИК-спектр. Анализ ИК-спектра подтверждает тросвязанный характер связи С—С в интермедиате. Кроме того, малостабильный при обычной температуре дегидробензол можно «уловить», переводя его посредством реакции в более стабильное соединение. Подобные соединения были получены с использованием реакции диенового синтеза (реакция 1,4-циклоприсоединения, см. 9.3.3). Дегидробензол является активным диенофилом и легко взаимодействует с такими выступающими в качестве диена реагентами, как фуран или антрацен, образуя стабильные аддукты.



* * *

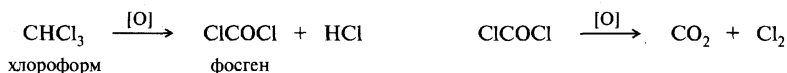
В итоге можно в самом кратком виде резюмировать, что для галогенозамещенных соединений наиболее характерны реакции нуклеофильного замещения и элиминирования. Они могут протекать по различным механизмам, что определяется структурой субстрата, основностью и нуклеофильностью реагента, природой растворителя, уровнем стабилизации активированного комплекса или интермедиата, стабильностью уходящего аниона. В обобщенном виде это представлено на схеме:

RCH_2-X первичные галогеноалканы		С нуклеофильными реагентами вступают в реакции замещения по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$. С сильными основаниями подвергаются элиминированию по механизму $\text{E}2$.
$\text{R}_2\text{CH}-\text{X}$ вторичные галогеноалканы		Способны образовывать продукты замещения по механизмам $\text{S}_{\text{N}}2$ или $\text{S}_{\text{N}}1$. При действии сильных оснований элиминируют HX по механизму $\text{E}2$.
$\text{R}_3\text{C}-\text{X}$ третичные галогеноалканы		С малоосновными нуклеофилами в полярных растворителях подвергаются замещению по механизму $\text{S}_{\text{N}}1$ или элиминированию по механизму $\text{E}1$. С сильными основаниями возможно элиминирование по механизму $\text{E}2$. Реакции сопровождаются перегруппировками углеродного скелета.
$\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{X}$ аллилгалогениды $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{X}$ бензилгалогениды		Проявляют высокую реакционную способность в реакциях нуклеофильного замещения, которое осуществляется в основном по механизму $\text{S}_{\text{N}}1$.
$\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{X}$ винилгалогениды		Инертны в реакциях нуклеофильного замещения и элиминирования.
$\text{Ar}-\text{X}$ арилгалогениды		Не вступают в реакции замещения по механизмам $\text{S}_{\text{N}}1$ и $\text{S}_{\text{N}}2$. В субстратах, активированных электрооакцепторными группами, замещение галогена происходит по механизму $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$. В неактивированных субстратах галоген замещается под действием сильного основания по механизму «отщепления—присоединения».

Сознавая, что любое обобщение несет в себе элемент упрощения для каких-то конкретных субстратов, все же можно надеяться на их определенную пользу для прогнозирования условий проведения реакций, предсказания скорости и стереоселективности реакций.

13.5. Отдельные представители

Трихлорометан (хлороформ) CHCl_3 — бесцветная тяжелая жидкость со сладковатым запахом. Негорюч, почти нерастворим в воде, хорошо растворяет жиры, смолы, каучук. На свету под действием кислорода воздуха медленно разлагается с образованием высокотоксичного фосгена, который далее может окисляться в оксид углерода(IV) и молекулярный хлор:



Образующиеся в результате разложения хлороводород и хлор можно обнаружить при помощи нитрата серебра и иодида калия соответственно.

Хлороформ обладает сильным наркотическим действием. Медицинский хлороформ хранят в небольших склянках из темного стекла, заполненных доверху и плотно закрытых (предохранение от действия света и кислорода воздуха). Впервые для общего наркоза хлороформ был применен Дж. Симпсоном в 1847 г. и примерно в это же время в России знаменитым хирургом Н. И. Пироговым. В настоящее время его использование для наркоза ограничено из-за сравнительно высокой токсичности.

Триiodометан (иодоформ) CHI_3 — твердое вещество желтоватого цвета с резким характерным запахом. Плохо растворим в спирте, эфире, хлороформе, практически нерастворим в воде. Применяется наружно как антисептическое средство в виде мазей и присыпок.

Тетрахлорометан CCl_4 — тяжелая бесцветная жидкость с характерным запахом. Хорошо растворяет и экстрагирует жиры и масла, применяется в качестве растворителя лаков, смол, каучуков. Тетрахлорометан негорюч, при соприкосновении с огнем испаряется. Тяжелые пары тетрахлорометана ограничивают доступ кислорода. На этом основано его использование в огнетушителях. Тетрахлорометан токсичен, вызывает повреждения печени и почек.

Хлороэтан (этилхлорид) $\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$ — огнеопасный газ, легко сжижающийся при температуре 12°C в бесцветную жидкость. Хорошо смешивается со спиртом, эфиром. При попадании на кожу быстро испаряется, поглощая большое количество теплоты и оказывая сильное охлаждение. На этом основано его использование для местной анестезии, например, при травмах спортсменов во время соревнований.

2-Бромо-1,1,1-трифторо-2-хлороэтан (фторотан) CF_3CHClBr — бесцветная подвижная жидкость с запахом, напоминающим запах хлороформа, негорюч. Обладает выраженными наркотическими свойствами, легко всасывается и быстро выделяется легкими, поэтому наркоз быстро проходит. Широко применяется для ингаляционного наркоза.

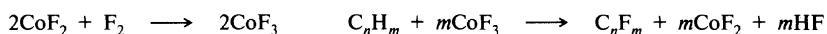
1-Метокси-1,1-дифторо-2,2-дихлороэтан (метоксифлуран) $\text{CH}_3\text{OCF}_2\text{CHCl}_2$ — бесцветная прозрачная жидкость со специфическим фруктовым запахом. Эффективное наркотическое средство, более активное, чем фторотан и диэтиловый эфир.

Трихлорэтилен $\text{CHCl}=\text{CCl}_2$ — бесцветная тяжелая жидкость с запахом хлороформа. Негорюч. Прекрасный растворитель жиров, масел, смол, применяется для химической чистки одежды. На свету под действием кислорода воздуха разлагается с образованием фосгена. Мощное наркотическое средство, применение которого показано для кратковременного наркоза.

Фтороуглероды — полностью фторированные углеводороды, называемые также перфтороуглеводородами, представляют собой особую группу соединений, отличающихся как от органических, так и неорганических веществ. Фтороуглероды получили широкую известность и стали активно изучаться после второй мировой войны, когда возникло промышленное производство ядерного топлива и для разделения изотопов гексафторида урана понадобились стойкие к сильным химическим реагентам материалы. Фтороуглероды, особенно полностью фторированные полимеры, оказались необычайно устойчивыми к действию окислителей и агрессивных сред. Некоторые из них превосходили по устойчивости благородные металлы.

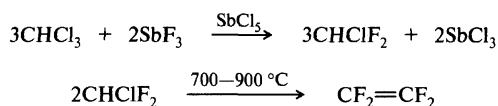
Необычны и физические свойства фтороуглеродов. Они имеют более низкие температуры кипения, чем углеводороды с тем же числом атомов углерода, несмотря на то что их молекулярные массы больше. Так, перфторогексан кипит при 58°C , гексан при $69,7^\circ\text{C}$; перфторогептан при 82°C , гептан при $98,4^\circ\text{C}$; перфтороциклобутан при -5°C , циклобутан при 12°C . Фтороуглероды слабо растворимы в алканах и практически нерастворимы в большинстве полярных растворителей. Плотность и вязкость фтороуглеродов выше, чем у соответствующих углеводородов. Такое необычное поведение фтороуглеродов свидетельствует о слабых межмолекулярных взаимодействиях, возможно вследствие малой поляризуемости прочных связей $\text{C}-\text{F}$.

Для получения фтороуглеродов разработаны специальные способы. Прямое фторирование углеводородов молекулярным фтором осложняется деструкцией молекул, что может привести в конечном счете к образованию тетрафторометана. Для получения нужных продуктов применяют фторирование с использованием фторида кобальта(III). Фторид кобальта(III) получают путем пропускания фтора через фторид кобальта(II). Далее уже этот реагент более умеренно, чем молекулярный фтор, фторирует углеводороды:

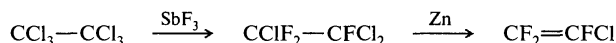


В качестве фторирующих реагентов можно использовать фториды других металлов (AgF , MnF_2). Под действием фтора образуются AgF_2 , MnF_3 , которые фторируют алканы во фтороуглероды.

Другой способ получения фтороуглеродов основан на замещении хлора на фтор под действием фторида сурьмы(III). Легче замещается атом хлора в трихлорометильной группе. Так, тетрафторэтилен (мономер известного полимера тефлона, см. 11.5) получают в промышленном масштабе из хлороформа в две стадии. Образующийся на первой стадии дифторохлорометан посредством пиролиза переводят в конечный продукт:

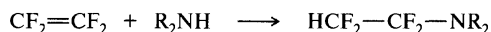


Аналогичным образом с использованием фторида сурьмы(III) получают другой мономер — трифторохлороэтилен:



Отличительной особенностью химических свойств фтороуглеродов является их высокая инертность, обусловленная прочностью связей С—F. Из всех органических соединений они наиболее устойчивы к действию большинства известных сильных реагентов. Фтороуглероды не реагируют с сильными кислотами и основаниями, с металлическими калием и натрием они реагируют только при температуре выше 400 °С. Интересно отметить, что если у одного атома углерода наряду с двумя атомами фтора содержатся еще атомы хлора или брома, то и они становятся химически инертными. Некоторые из таких соединений, например дифтородихлорометан (фреон-12), используются в качестве хладагентов в холодильниках.

Перфтороалкены могут вступать в реакции нуклеофильного присоединения по кратной связи. Двойная углерод-углеродная связь вследствие электроноакцепторного влияния фтора обеднена электронной плотностью и может подвергаться атаке нуклеофильными реагентами — аминами, спиртами:



Реакции полимеризации фтороалкенов и получаемые по этим реакциям ценные полимеры описаны в гл. 11.

Большинство фтороуглеродов негорючи и нетоксичны. Исследуется возможность их применения в медицине, основанная на способности растворять и переносить кислород по кровяному руслу. Предпринимались попытки использовать фтороуглероды для получения искусственной крови («голубая кровь»).

13.6. Спектральная идентификация

Масс-спектрометрия. В масс-спектрах галогеноалканов пики молекулярного иона малоинтенсивны, определяются они в основном у низших гомологов. Наименее интенсивный пик у фторидов, наиболее интенсивный — у иодидов. Фтор и иод моноизотопны, у них нет отличительных изотопных пиков. Хлор и бром имеют высокое естественное содержание тяжелых изотопов. Соотношение интенсивностей изотопов ^{35}Cl и ^{37}Cl составляет 100 : 32,5, изотопов ^{79}Br и ^{81}Br — 100 : 98. Если вещество содержит один атом хлора, то в области молекулярного иона наблюдаются пики ионов M^+ и $\text{M} + 2$ с относительными интенсивностями 3 : 1. При наличии двух атомов хлора или брома наблюдаются пики ионов M^+ , $\text{M} + 2$ и $\text{M} + 4$, трех атомов — пики M^+ , $\text{M} + 2$, $\text{M} + 4$ и $\text{M} + 6$. Фрагменты масс-спектров в области молекулярного пика ионов для некоторых комбинаций хлора и брома представлены на рис. 13.3.

Относительная интенсивность пиков в группах сигналов с характерной разностью в две единицы массы подсчитывается по формуле $(a + b)^n$, где a и b — содержание легкого и тяжелого изотопа соответственно, n — число

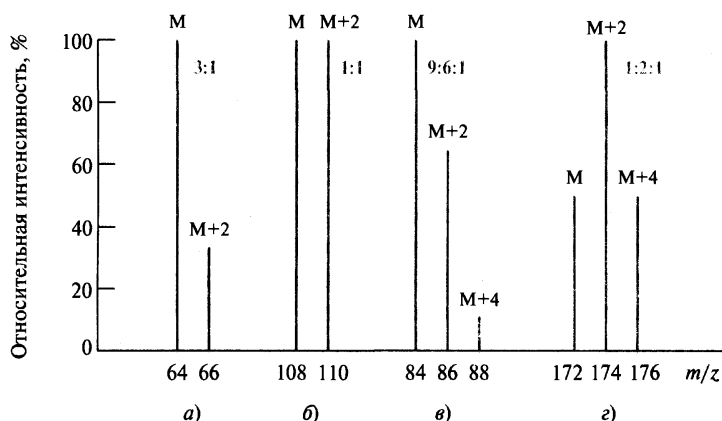
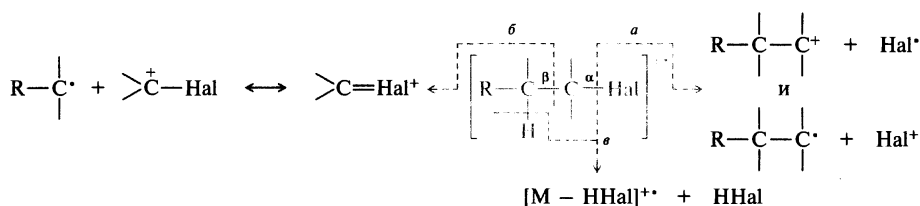


Рис. 13.3. Фрагменты масс-спектров галогеноалканов в области пиков молекулярных ионов:
а — хлорэтан; б — бромэтан; в — дихлорометан; г — дибромометан

атомов хлора или брома. При наличии трех атомов хлора ($a = 3$, $b = 1$) относительные интенсивности пиков M^+ , $M + 2$, $M + 4$ и $M + 6$ составляют 27 : 27 : 9 : 1 в соответствии с многочленом $a^3 + 3a^2b + 3ab^2 + b^3$. Нетрудно убедиться, что для трех атомов брома отношение интенсивностей этих пиков составит 1 : 3 : 3 : 1. Относительные интенсивности изотопных пиков в молекулах, содержащих два атома хлора или брома, показаны на том же рис. 13.3.

Типичные пути фрагментации молекулярных ионов включают разрывы связей $C-Hal$ (путь а на схеме), β -связей $C-C$ (путь б) и связей $C-Hal$ с одновременной миграцией водорода к галогену и отщеплением $HHal$ (путь в):



Для фторо- и хлороалканов основным процессом фрагментации является отщепление HF или HCl , приводящее к пикам с m/z $[M - 20]^+$ и $[M - 36/38]^+$ соответственно (путь в на схеме фрагментации). Для бромо- и иодопроизводных преобладает фрагментация с отщеплением атомов брома Br^+ и иода I^+ и появлением пиков $[M - 79/81]^+$ и $[M - 127]^+$ соответственно (путь а). В иодоалканах часто происходит отщепление иода в виде катиона I^+ и появление пика с m/z 127. Фрагментация по пути б характеризуется слабоинтенсивными пиками.

В масс-спектрах бензилгалогенидов обычно наблюдается сравнительно интенсивный пик молекулярного иона. Наиболее интенсивные пики образуются при разрыве связи $C-Hal$, приводящем к образованию бензильного карбокатиона (тропилиевого иона), дальнейшая фрагментация которого описана в разделе 12.5. При наличии заместителей в кольце возможен разрыв связи между кольцом и боковой цепью, дающий характерные пики фенильного иона.

В масс-спектрах арилгалогенидов хорошо распознается пик молекулярного иона. Для арилгалогенидов характерным процессом фрагментации является расщепление связи $C_{ar}-Hal$ с появлением пиков $[M - Hal]^+$.

ИК-спектроскопия. В ИК-спектрах галогеноуглеводородов проявляются сильные полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями связи углерод—галоген. У фторпроизводных соединений колебания с участием связи $C-F$ имеют сложную форму, и полосы поглощения, соответствующие этим колебаниям, проявляются в широком интервале частот от 1400 до 1000 см^{-1} , что затрудняет их идентификацию. В спектрах монофтороалканов наблюдается интенсивная полоса в области $1100-1000\text{ см}^{-1}$. Для соединений, содержащих группы $-CF_2-$ и $-CF_3$, характерны интенсивные полосы в области $1350-1100\text{ см}^{-1}$. Арилфториды поглощают в области $1250-1100\text{ см}^{-1}$.

В спектрах хлороалканов колебания связи $C-Cl$ проявляются в сравнительно узком интервале частот: $750-650\text{ см}^{-1}$. Сопряжение хлора с кольцом резко повышает частоту колебания связи углерод—хлор. Хлороарены имеют полосы поглощения при $1096-1089\text{ см}^{-1}$. По спектру можно различить экваториальное и аксиальное положения хлора в циклогексановом кольце. Полосы поглощения экваториальной связи $C-Cl$ проявляются при 742 см^{-1} , аксиальной — при 688 см^{-1} .

Наличие нескольких атомов хлора у одного атома углерода приводит к повышению частоты колебаний связи $C-Cl$. В спектре хлороформа (рис. 13.4) полоса поглощения валентного колебания связи $C-Cl$ наблюдается при 760 см^{-1} . В спектре поглощения тетрахлорометана эта полоса поглощения смещена еще выше, до 797 см^{-1} .

Полосы поглощения бромпроизводных соединений лежат в области $600-500\text{ см}^{-1}$. Для бромциклогексанов можно различить положение атома брома в кольце. Экваториальное положение брома характеризуется полосой поглощения в области $750-700\text{ см}^{-1}$, аксиальное — $690-590\text{ см}^{-1}$. Иодопроизводные соединения характеризуются валентными колебаниями $C-I$ в области 500 см^{-1} .

Для соединений, содержащих группу $-CH_2X$ (где $X = Cl, Br$ или I), проявляются интенсивные полосы поглощения в области $1300-1150\text{ см}^{-1}$, обусловленные деформационными вверными колебаниями фрагмента CH_2 .

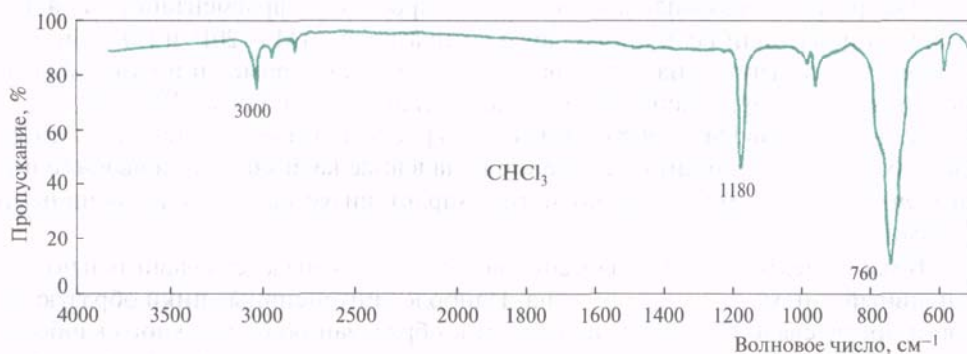


Рис. 13.4. ИК-спектр хлороформа (жидкая пленка):

валентные колебания: ν_{C-H} 3000 см^{-1} ; ν_{C-Cl} 760 см^{-1} ; деформационные колебания: δ_{CCl_3} 1180 см^{-1}

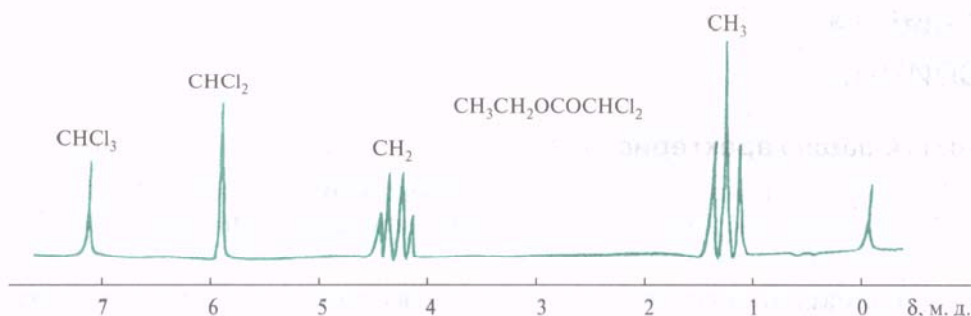


Рис. 13.5. Спектр ПМР этилдихлороацетата в растворе хлороформа

Спектроскопия ПМР. Величина химического сдвига протонов у атома углерода, связанного с атомом галогена, определяется дезэкранированием протонов вследствие уменьшения электронной плотности вокруг ядра протона под влиянием галогена. Увеличение отрицательного индуктивного эффекта галогена от иода к фтору в ряду соединений CH_3I , CH_3Br , CH_3Cl , CH_3F приводит к закономерному смещению сигнала протонов метильной группы в слабое поле — 2,1; 2,6; 3,1 и 4,3 м. д. соответственно. Два или три атома галогена у одного атома углерода еще больше дезэкранируют связанные с тем же атомом углерода протоны и смещают их сигналы далеко в слабое поле. Так, в спектре ПМР этилдихлороацетата в растворе дейтерохлороформа, содержащего примесь хлороформа, сигнал метинового протона наблюдается при 5,9 м. д., сигнал протона в хлороформе при 7,3 м. д. (рис. 13.5).

Для фторопроизводных соединений можно проводить непосредственное наблюдение сигналов ядер ^{19}F . Сигналы ядер фтора в спектре ЯМР ^{19}F лежат в поле другой напряженности и частоты и не проявляются в спектре ПМР. Однако в спектре ПМР можно обнаружить характерное спин-спиновое расщепление сигналов протона фтором. При этом правила мультиплетности будут такими же, как и при обычном спин-спиновом расщеплении протонов.

Электронная спектроскопия. Полосы поглощения в электронных спектрах галогеноалканов лежат в области вакуумного ультрафиолета, поэтому галогеноалканы можно использовать в качестве растворителей для съемки УФ-спектров. Только для иодоалканов в области 260 нм проявляются полосы $n \rightarrow \sigma^*$ -перехода небольшой интенсивности. В электронных спектрах арилгалогенидов наблюдаются полосы поглощения $\pi \rightarrow \pi^*$ -перехода ароматического хромофора с небольшим вкладом переноса заряда с кольца на акцепторный атом галогена. Это приводит к незначительному батохромному смещению полос поглощения в спектрах арилгалогенидов по сравнению с незамещенными аренами.

Глава 14

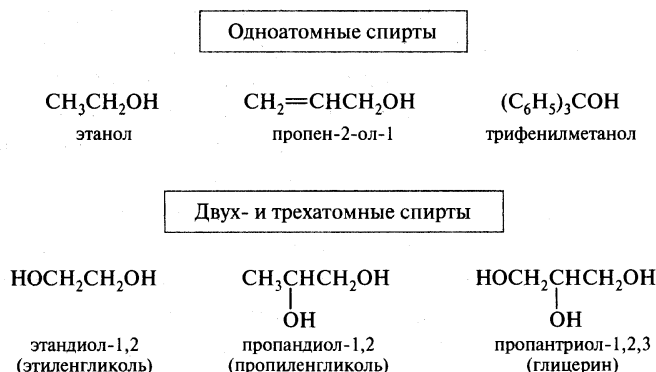
СПИРТЫ

14.1. Общая характеристика

Спиртами называются производные углеводородов, в молекулах которых содержится одна или несколько гидроксильных групп OH , связанных с насыщенными атомами углерода.

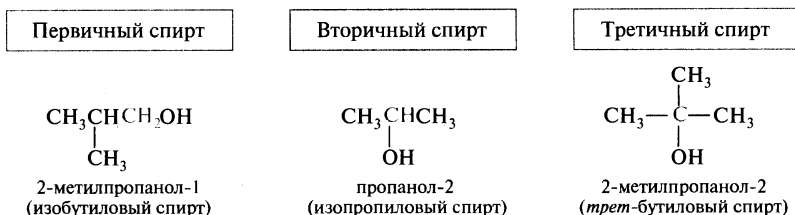
Спиртовая гидроксильная группа является одной из наиболее распространенных функциональных групп. Спирты находят широкое практическое применение. Они производятся в значительных количествах и используются в качестве полупродуктов для синтеза различных органических соединений. Диолы и глицерин применяются в производстве лекарственных препаратов, полимеров (полиэфиры, полиуретаны, полиамиды), взрывчатых веществ, пластификаторов. Спирты используются как растворители красок и полимеров, являются главными компонентами антифризов, гидравлических жидкостей, эмульгаторов, смазок, входят в состав парфюмерных изделий и медицинских препаратов. Глицерин является структурным компонентом животных и растительных жиров и масел, а также липидов животных тканей. Он играет важную роль в обмене веществ животного организма.

По числу гидроксильных групп спирты делятся на *одноатомные* и *многоатомные*:



Приведенные в скобках тривиальные и полусистематические названия сохраняются в номенклатуре ИЮПАК, правила которой в отношении спиртов были изложены ранее (см. 1.3.4).

Спирты подразделяются также на *первичные*, *вторичные* и *третичные* в зависимости от того, с каким атомом углерода связана гидроксильная группа:



Двухатомные спирты (диолы) классифицируют по взаимному расположению гидроксильных групп. Известны лишь единичные примеры, когда гидроксильные группы находятся у одного и того же атома углерода, т. е. занимают *геминальное* положение. Отсюда и название таких спиртов — *гем*-диолы. Если гидроксильные группы расположены у соседних атомов углерода, т. е. находятся в *вицинальном* положении, то такие спирты называют *виц*-диолами. Естественно, что гидроксильные группы могут находиться относительно друг друга и на более удаленном расстоянии (1,3-, 1,4-диолы и т. д.).

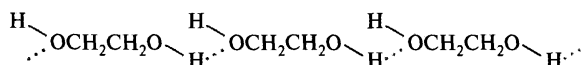
14.2. Физические свойства

Спирты, содержащие не более 11 атомов углерода, представляют собой жидкости, высшие гомологи (C_{12} и более) — твердые вещества. Низшие спирты (C_1 — C_3) имеют характерный алкогольный запах и жгучий вкус, обладают сильным физиологическим действием.

Относительная плотность спиртов меньше единицы, т. е. они легче воды. Такие физические свойства низших спиртов, как растворимость в воде и температура кипения, определяются главным образом наличием полярной гидроксильной группы и ее способностью обуславливать образование водородных связей молекулами спирта как между собой, так и с молекулами полярных растворителей (см. 2.1.4). Низшие спирты (до C_3 включительно), у которых гидроксильная группа по массе составляет значительную часть молекулы, смешиваются с водой во всех соотношениях. С увеличением длины углеводородного радикала растворимость в воде заметно уменьшается. Для большинства спиртов характерна хорошая растворимость в органических растворителях.

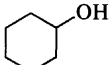
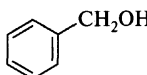
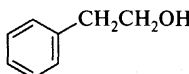
За счет образования межмолекулярных водородных связей у спиртов температуры кипения и плавления выше, чем у соответствующих углеводородов и галогенопроизводных. С увеличением длины углеводородной цепи температура кипения возрастает примерно на 15—20 °C при переходе к следующему гомологу с неразветвленной углеродной цепью (табл. 14.1). Спирты разветвленного строения кипят при более низких температурах, чем их изомеры нормального строения, что видно при сравнении температур кипения изомерных пропиловых, а также бутиловых спиртов (см. табл. 14.1).

В полиолах наличие нескольких гидроксильных групп приводит к увеличению числа межмолекулярных водородных связей, оказывающих доминирующее влияние на физические свойства. Полиолы существуют в виде ассоциатов полимерного характера:



Такое межмолекулярное связывание ведет к заметному увеличению вязкости и температуры кипения полиолов по сравнению с одноатомными спиртами, имеющими близкую молекулярную массу (см. табл. 14.1). В результате низшие полиолы представляют собой вязкие высококипящие жидкости с относительной плотностью несколько больше единицы (например, 1,260 для глицерина). Интересно отметить, что они обладают сладковатым вкусом.

Таблица 14.1. Физические свойства некоторых спиртов

Название	Формула	Т. пл., °C	Т. кип., °C	pK _a * (25 °C)
Одноатомные				
Метанол (метиловый спирт)	CH ₃ OH	-94	64,5	15,5
Этанол (этиловый спирт)	CH ₃ CH ₂ OH	-114	78	16,0
Пропанол-1 (пропиловый спирт)	CH ₃ CH ₂ CH ₂ OH	-127	97	16,1
Пропанол-2 (изопропиловый спирт)	(CH ₃) ₂ CHOH	-89	82	17,1
Бутанол-1 (бутиловый спирт)	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	-90	117	16,1
Бутанол-2 (<i>втор</i> -бутиловый спирт)	CH ₃ CH ₂ CH(OH)CH ₃	-115	99,5	
2-Метилпропанол-1 (изобутиловый спирт)	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ OH	-108	108	
2-Метилпропанол-2 (<i>трет</i> -бутиловый спирт)	(CH ₃) ₃ COH	25	83	18
Пентанол-1	CH ₃ (CH ₂) ₃ CH ₂ OH	-78	138	
Додеканол-1	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CH ₂ OH	24	260	
Циклогексанол		25	160	
Фенилметанол (бензиловый спирт)		-15	205	
2-Фенилэтанол (фенэтиловый спирт)		-27	218	
Пропен-2-ол-1 (аллиловый спирт)	CH ₂ =CHCH ₂ OH	-129	97	15,5
Пропин-2-ол-1	CH≡CCH ₂ OH	-48	114	
Многоатомные				
Этандиол-1,2 (этиленгликоль)	HOCH ₂ CH ₂ OH	-12	198	14,8
<i>рац</i> -Пропандиол-1,2 (пропиленгликоль)	CH ₃ CH(OH)CH ₂ OH	-50	187	
Пропандиол-1,3	HOCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	-32	214	
<i>рац</i> -Бутандиол-1,2	CH ₃ CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH		192	
Бутандиол-1,4	HOCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	20	228	
<i>мезо</i> -Бутандиол-2,3	CH ₃ CH(OH)CH(OH)CH ₃	34	182	
<i>рац</i> -Бутандиол-2,3	CH ₃ CH(OH)CH(OH)CH ₃	8	177	
2,3-Диметилбутандиол-2,3 (пинакон)	(CH ₃) ₂ C(OH)C(OH)(CH ₃) ₂	43	174	
Пропантриол-1,2,3 (глицерин)	HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	18	290	13,5

* Для многоатомных спиртов — pK_{a1}.

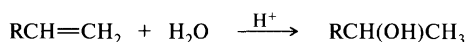
Будучи полярными соединениями, способными образовывать водородные связи с полярными растворителями, низшие диолы и глицерин смешиваются с водой в любых соотношениях, растворяются в полярных органических растворителях (спирты, ацетон, уксусная кислота), но не растворяются в неполярных (углеводороды, диэтиловый эфир).

14.3. Способы получения

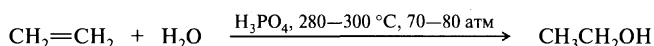
Основные способы получения спиртов уже рассматривались при обсуждении реакционной способности классов соединений — алкенов и галогенопроизводных.

Известно довольно много способов использования алкенов в качестве исходных веществ для получения спиртов.

Взаимодействие с водой. В результате электрофильного присоединения воды (гидратации) к алкенам в присутствии кислотных катализаторов получаются спирты. Присоединение протекает по правилу Марковникова (см. 8.4.1):

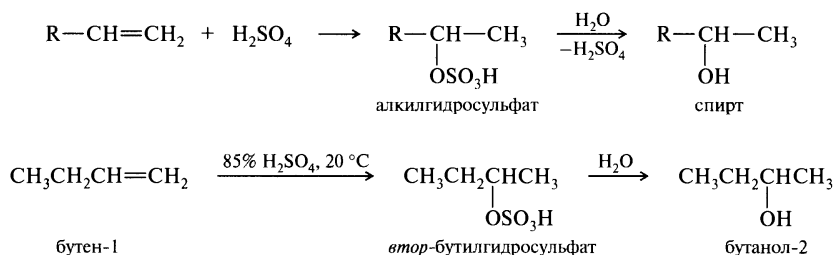


Реакция гидратации лежит в основе промышленных методов синтеза ряда спиртов — этилового, изопропилового, *трет*-бутилового. Например, этиловый спирт получают в большом масштабе посредством гидратации этилена в присутствии серной или фосфорной кислот:



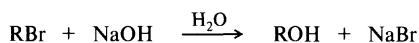
Для получения спиртов сложного строения этот способ мало пригоден, так как гидратация алкенов, протекающая через стадию образования карбокатиона, часто сопровождается изомеризацией углеродного скелета (см. 13.4.2 и 14.4.3). В лабораторной практике этот способ также практически не используется.

Взаимодействие с серной кислотой. В результате реакции электрофильного присоединения к алкену концентрированной серной кислоты сначала образуется алкилгидросульфат, который при нагревании в водной среде легко гидролизуется с образованием спирта (см. 8.4.1):



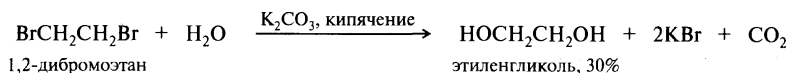
Другие способы получения спиртов из алкенов по реакциям гидроксимеркурирования и гидроборирования—окисления подробно описаны ранее (см. 8.4.1).

Гидролиз галогенопроизводных. В результате реакции нуклеофильного замещения при взаимодействии галогеноалканов с водным раствором щелочи образуются спирты:

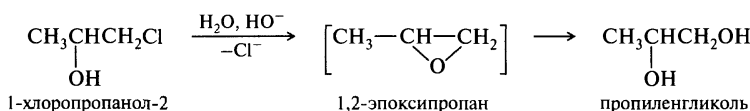


Условия протекания реакции существенно зависят от строения радикала и природы галогена, что детально было рассмотрено ранее (см. 13.4.1).

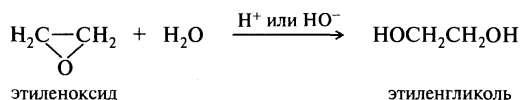
Диолы могут быть получены аналогичными методами. Наиболее общим из них является гидролиз соответствующих дигалогенопроизводных и галогеногидринов:



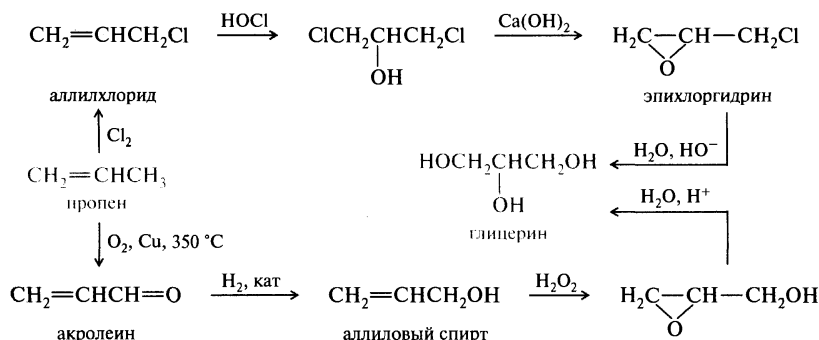
Гидролиз галогеногидринов протекает в щелочной среде при нагревании через стадию образования эпоксидов:



Промышленным методом синтеза *виц*-диолов является гидролиз эпоксидов, катализируемый кислотами или основаниями (см. 8.4.5):

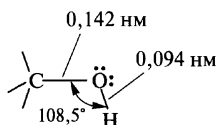


Глицерин был впервые выделен при омылении жиров (К. Шееле, 1779). В настоящее время глицерин получают главным образом синтетическим путем, используя в качестве исходного сырья пропен, который может быть превращен в аллилхлорид (см. 8.4.4) или окислен в акролеин. Ниже приведены обе схемы промышленного получения глицерина:



14.4. Химические свойства

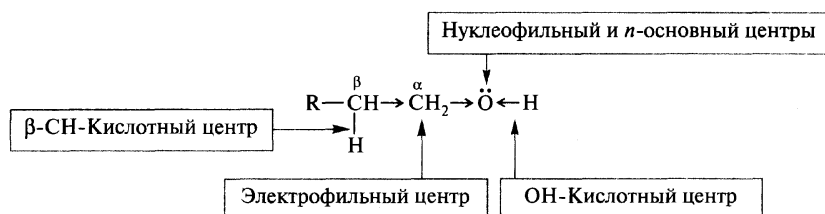
Функциональная группа спиртов содержит электроотрицательный атом кислорода с двумя неподеленными парами электронов. Его конфигурация близка к тетраэдрической:



В молекуле спиртов можно выделить следующие реакционные центры, показанные ниже на схеме:

- ОН-кислотный центр, обуславливающий возможность отщепления протона вследствие высокой полярности связи О—Н;
- нуклеофильный и *n*-основный центр — атом кислорода, имеющий неподеленные пары электронов;

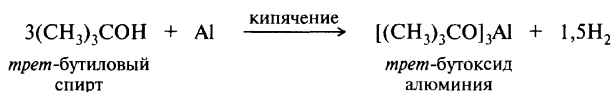
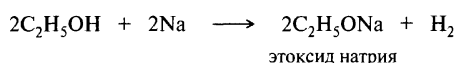
- электрофильный центр — α -атом углерода, на котором дефицит электронов вызван $-I$ -эффектом соседней гидроксильной группы;
- β -СН-Кислотный центр, в котором поляризация связи С—Н также обусловлена электроноакцепторным влиянием гидроксильной группы.



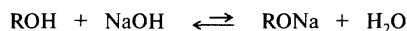
Благодаря такому строению спирты обладают разнообразной реакционной способностью. ОН-Кислотный центр способен воспринимать атаку основаниями с отщеплением протона; в определенных условиях происходит и отщепление протона от β -атома углерода. Электрофильный центр может взаимодействовать с нуклеофильными реагентами. Кроме того, спирты могут выступать и как реагенты с участием нуклеофильного атома кислорода.

14.4.1. Кислотные и основные свойства

Спирты являются слабыми ОН-кислотами Брёнстеда и жесткими кислотами по Пирсону. Поэтому разрыв связи О—Н происходит под действием активных металлов (калий, натрий, магний, алюминий), их гидридов или амидов с образованием солей (алкоксидов, или алкоголятов):



Алкоголяты металлов представляют собой бесцветные твердые вещества, растворимые в спиртах и гидролизуемые водой. При действии на спирты безводными щелочами равновесие практически нацело сдвигается в сторону исходных веществ:



Легкость образования алкоголятов зависит от кислотности спиртов: чем выше кислотность спирта, тем легче образуется алкоголят. Собственная кислотность спиртов, определяемая в газовой фазе, уменьшается в следующем порядке: третичные > вторичные > первичные > метанол. Причиной этого является изменяющаяся в том же порядке стабильность сопряженных оснований (алкоксид-ионов), обусловленная участием в делокализации отрицательного заряда анионов алкильных радикалов ($-I$ -эффект).

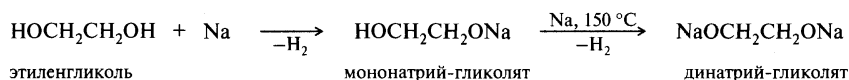
В жидкой фазе ряд собственной кислотности спиртов обращается: метанол > первичные > вторичные > третичные (см. табл. 14.1). В этом случае в жидкой фазе определяющим фактором стабилизации алкоксид-ионов является

эффект сольватации, который тем больше, чем меньше стерические препятствия для сольватации, т. е. чем меньше в молекуле число углеводородных радикалов и меньше их размер.

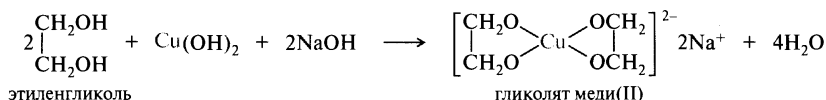
Влияние заместителей на кислотность спиртов подчиняется общим правилам:

- электроноакцепторные заместители стабилизируют анионы и повышают кислотность;
- электронодонорные заместители дестабилизируют анионы и понижают кислотность.

Так, 2-хлорэтанол $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (pK_a 14,3) и трифторэтанол $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (pK_a 12,4) являются более сильными кислотами, чем этанол (pK_a 16,0). Сформулированными выше факторами объясняется и несколько повышенная кислотность глицерина и диолов (особенно вицинальных) по сравнению с одноатомными спиртами. Полиолы способны взаимодействовать с активными металлами и обратимо — с безводными щелочами. Реакция с натрием с участием первой OH-группы в этиленгликоле протекает легко. Однако последующее взаимодействие натрия с образовавшейся мононатриевой солью из-за электронодонорного влияния анионного центра, снижающего кислотность второй OH-группы, протекает уже в жестких условиях:

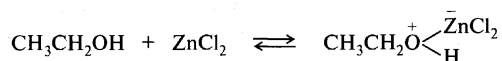
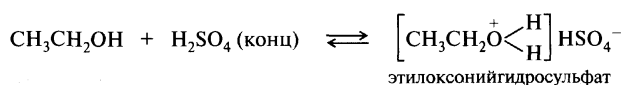


Аналитический интерес представляет специфическое образование многоатомными спиртами внутрикомплексных (хелатных) солей меди(II), имеющих глубокую синюю окраску:



Эта реакция используется для качественного определения полиолов, содержащих в своем составе *виц*-диольный фрагмент.

Высокая электроотрицательность атома кислорода (3,5 по шкале Полинга), являющегося основным центром, позволяет рассматривать спирты как слабые *n*-основания Брэнстеда и жесткие основания по Пирсону. Неудивительно, что спирты способны образовывать соли оксония только с сильными протонными кислотами и жесткими кислотами по Пирсону (фторид бора, хлорид цинка и др.):



Способность спиртов образовывать оксониевые соединения лежит в основе многих рассматриваемых далее реакций замещения и элиминирования, поскольку за счет этого происходит превращение плохой уходящей OH-группы в

хорошие уходящие группы (в приведенных выше примерах это H_2O и $\text{Zn(OH)Cl} + \text{Cl}^-$ соответственно).

Из-за экспериментальных трудностей константы основности определены для ограниченного числа соединений. Известно, что pK_{BH^+} алифатических спиртов лежат в интервале между -2 и -4 . По основности спирты располагаются в ряд, согласующийся со способностью алкильных заместителей стабилизировать алкилоксониевые ионы: третичные спирты $>$ вторичные спирты $>$ первичные спирты $>$ метанол.

Таким образом, спирты обладают слабыми кислотными и слабыми основными свойствами, т. е. являются амфотерными соединениями.

14.4.2. Реакции с участием нуклеофильного центра

Будучи жесткими основаниями вследствие низкой поляризуемости и высокой электроотрицательности атома кислорода, спирты являются слабыми нуклеофилами. К реакциям, протекающим с участием нуклеофильного центра, можно отнести реакции *O*-алкилирования и *O*-ацилирования спиртов.

***O*-Алкилирование.** Вступая в эту реакцию, спирты образуют простые эфиры. В качестве алкилирующих агентов используются галогенопроизводные, диалкилсульфаты, алкилсульфонаты.

Нуклеофильность спиртов можно значительно увеличить, превратив их в алкоксиды щелочных металлов. Примером служит получение симметричных и несимметричных простых эфиров, называемое синтезом Вильямсона (1851). Так, при взаимодействии алкоксида с галогенопроизводным образуется простой эфир:

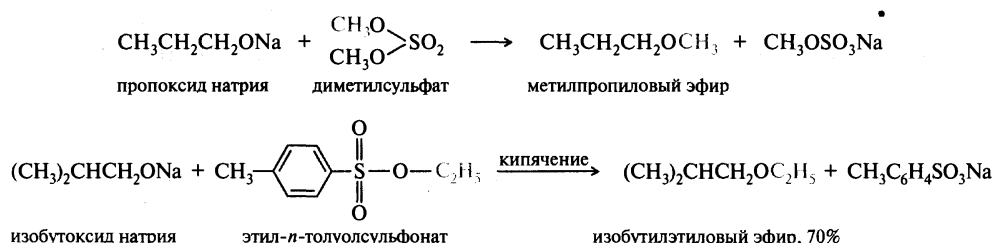


В классическом варианте синтез Вильямсона включает стадию предварительного получения алкоголята путем «растворения» натрия в избытке первичного спирта, а затем осуществляется добавление первичного галогеноалкана. Образовавшийся простой эфир выделяют фракционной перегонкой. Реакция протекает по механизму S_N2 как согласованный синхронный процесс замещения алкоксид-ионом хорошо уходящего бромид-иона посредством атаки с тыла:

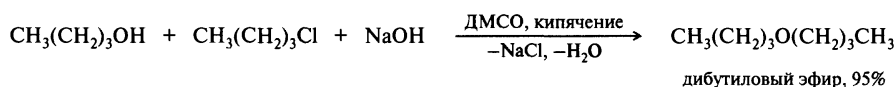


Использование в синтезе Вильямсона вторичных и третичных галогеноалканов приводит к получению простых эфиров с более низким выходом, поскольку нуклеофильное замещение сопровождается конкурентной реакцией дегидрогалогенирования с образованием алкенов (см. 13.4.3). Также ограничено применение в синтезе Вильямсона алкоголятов вторичных и третичных спиртов, основность которых сопоставима с их нуклеофильностью, что способствует конкурентному протеканию реакции дегидрогалогенирования.

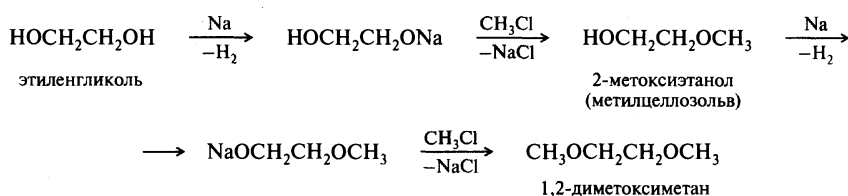
Синтетические возможности реакции Вильямсона расширяются при использовании диалкилсульфатов и алкилсульфонатов вместо галогеноалканов. Этот вариант применяется главным образом для метилирования и этилирования спиртов:



Активность спиртов как нуклеофильных реагентов может быть увеличена, если использовать в качестве среды полярные апротонные растворители, например диметилсульфоксид (см. 17.5). Растворители этого типа в меньшей степени сольватируют спирты, так как не образуют с ними водородных связей. Отсутствие сольватации повышает нуклеофильность спиртового атома кислорода. В этом случае можно использовать спирт и щелочь вместо алкоголята:



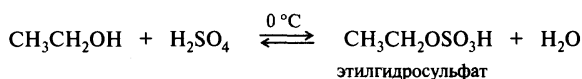
Алкилирование диолов в условиях реакции Вильямсона может быть осуществлено ступенчато с образованием моно- и диэфиров:



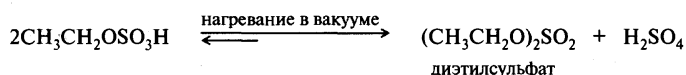
Моноалкиловые эфиры этиленгликоля, называемые **целлозольвами**, широко применяются в качестве растворителей.

О-Ацилирование. В результате этой реакции спирты образуют сложные эфиры. В качестве ацилирующих реагентов могут использоваться как неорганические, так и органические кислоты и их функциональные производные.

С неорганическими кислотами без осложнения реагируют только первичные спирты, в результате чего образуются сложные эфиры (кислые или средние):

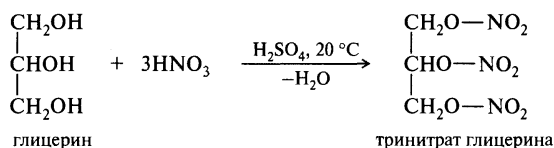
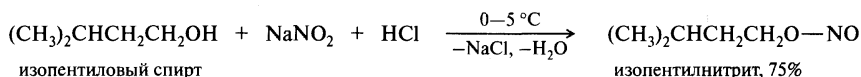


При нагревании кислый эфир подвергается обратимому диспропорционированию с образованием среднего эфира, и для смещения равновесия используют его отгонку в вакууме:



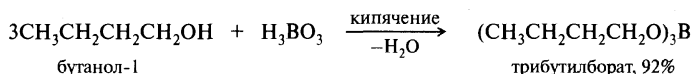
Вторичные и третичные спирты при нагревании с серной кислотой претерпевают дегидратацию.

Следующие примеры иллюстрируют образование эфиров азотистой и азотной кислот (нитритов и нитратов соответственно):

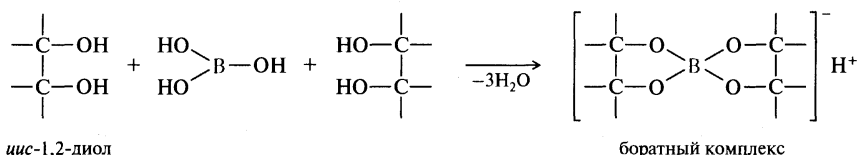


Тринитрат глицерина, неправильно называемый нитроглицерином, — довольно известное вещество. На его основе уже более ста лет производят одно из самых известных взрывчатых веществ — **динамит***. Для этих же целей применяют и динитрат этиленгликоля. В виде 1%-го раствора в этаноле или в виде таблеток тринитрат глицерина применяют в медицине при стенокардии.

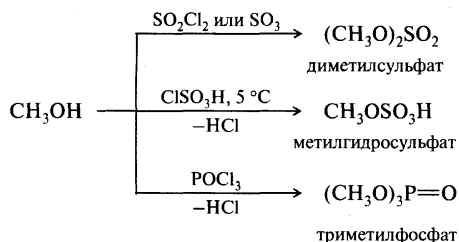
Спирты реагируют с борной кислотой с образованием боратов:



На образовании боратов из циклических *цис*-1,2-диолюв (например, моносахаридов) основано применение борной кислоты в хроматографии и электрофорезе полиолов. Боратный комплекс возникает лишь при *цис*-расположении диольной группировки, тогда как *транс*-1,2-диолюв не способны образовывать подобный комплекс:



В реакцию со спиртами активнее самих кислот вступают их производные — ангидриды (старое название кислотных оксидов) или галогенангидриды (производные кислот, в которых одна или все гидроксильные группы заменены атомами галогена):



* Создателем и основателем производства динамита был знаменитый шведский инженер-химик А. Нобель (1865).

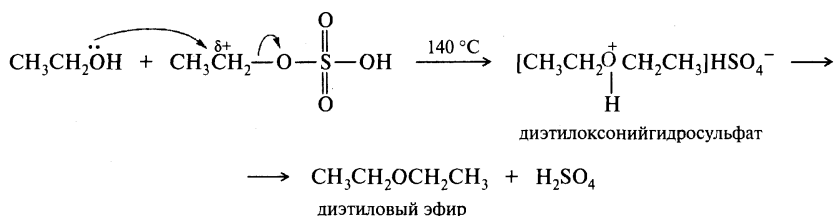
Наиболее известные галогенангидриды, используемые в синтезе эфиров серной и фосфорной кислот, — сульфурилхлорид SO_2Cl_2 , хлорсульфоновая кислота ClSO_3H , фосфорилхлорид POCl_3 .

Сложные эфиры неорганических кислот находят применение в качестве инсектицидов, поверхностно-активных веществ и полупродуктов в органическом синтезе. Эфиры фосфорной кислоты участвуют в ряде метаболических процессов в организмах.

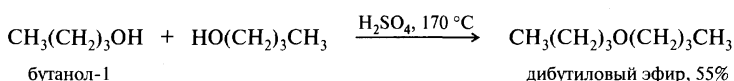
Неорганические фрагменты сложных эфиров серной и фосфорной кислот являются хорошими уходящими группами (слабыми нуклеофилами) в результате делокализации отрицательного заряда в анионе:



Устойчивость сульфат- и фосфат-ионов делает возможным их замещение даже такими слабыми нуклеофилами, как спирты:

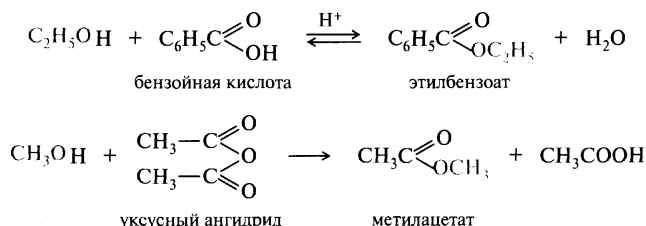


На практике эту реакцию проводят при нагревании избытка спирта с концентрированной серной кислотой без выделения промежуточно образующегося алкилгидросульфата. Из первичных спиртов по механизму S_N2 образуются симметричные простые эфиры, которые формально можно рассматривать как результат межмолекулярной дегидратации спиртов:



Вторичные и третичные спирты в этих условиях не образуют простых эфиров, а превращаются в алкены (см. 14.4.4).

Нуклеофильные свойства спиртов проявляются во взаимодействии с карбоновыми кислотами или их более активными производными — ангидридами или галогенангидридами:

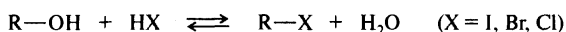


Эти реакции, заключающиеся во введении ацильного остатка карбоновой кислоты $\text{RC(O)}\text{--}$ в молекулу спирта, называются реакциями ацилирования спиртов. Подробно они будут рассмотрены в дальнейшем в гл. 19 и 20.

14.4.3. Реакции с участием электрофильного центра

Многие важные реакции спиртов осуществляются путем атаки α -атома углерода (электрофильного центра) нуклеофилом. В результате происходит разрыв связи C—O и замещение гидроксильной группы. Но OH-группа — плохая уходящая группа, так как она является сильным нуклеофилом. Для протекания реакции необходимо превратить группу OH в хорошую уходящую группу, обладающую низкими нуклеофильными свойствами. Для этого существуют два основных способа модификации OH-группы: 1) перевод молекулы спирта в оксониевую форму взаимодействием с сильными кислотами Брёнстеда или кислотами Льюиса и 2) превращение молекулы спирта в сложный эфир — сульфат или сульфонат.

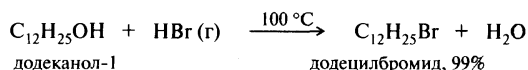
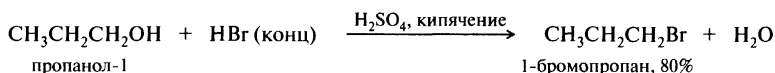
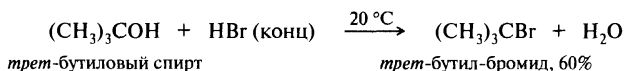
Замещение гидроксильной группы спиртов на атом галогена имеет важное практическое значение, поскольку спирты обычно доступнее галогенопроизводных. Одним из наиболее простых способов замещения OH-группы на атом галогена является реакция спиртов с галогеноводородами или с их концентрированными водными растворами:



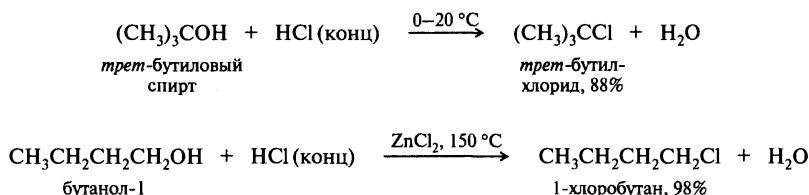
Условия протекания реакции зависят от строения спирта и природы галогеноводородной кислоты. Наибольшей активностью в рассматриваемой реакции обладают спирты аллильного и бензильного типов, а также третичные спирты. Они реагируют с большей скоростью, чем вторичные, а последние превосходят первичные спирты. С увеличением длины углеводородного радикала реакционная способность спиртов каждого типа понижается.

Реакционная способность галогеноводородных кислот, действующих как катализатор и источник нуклеофила, падает в последовательности $\text{HI} > \text{HBr} > \text{HCl}$, что связано с уменьшением силы кислоты и уменьшением нуклеофильности при переходе от иодид-иона к хлорид-иону.

Иодо- и бромоводородная кислоты легко взаимодействуют со всеми спиртами. Но иодоводородная кислота способна также восстанавливать как исходные спирты, так и образующиеся иодопроизводные в углеводороды, что ограничивает ее применение. Чаще практикуемое получение бромидов осуществляется действием концентрированной (48%-й) бромоводородной кислоты на третичные и вторичные спирты. Реагентом для получения бромидов из первичных спиртов является смесь концентрированных бромоводородной и серной кислот. Из высших первичных спиртов бромиды получают действием газообразного бромоводорода.



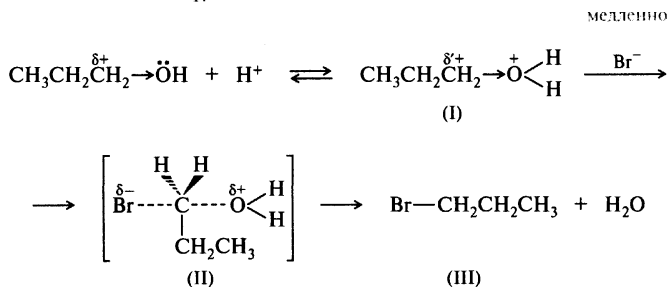
Хлороводородная кислота легко реагирует при комнатной температуре только с третичными спиртами, а для взаимодействия с вторичными и первичными спиртами необходимо использовать катализатор (хлорид цинка) или насыщать реакционную смесь газообразным хлороводородом для увеличения концентрации хлорид-ионов:



Различие в реакционной способности между первичными (до C_6), вторичными и третичными спиртами при их взаимодействии с хлороводородной кислотой лежит в основе пробы Лукаса. При взаимодействии спиртов с реактивом Лукаса (смесь концентрированной хлороводородной кислоты и хлорида цинка) соответствующие галогеноалканы образуются с различными скоростями. Третичные спирты реагируют очень быстро с выделением не смешивающегося с водой хлороалкана. Вторичные спирты сначала растворяются, но вскоре раствор мутнеет, и через некоторое время появляются капли хлороалкана. Растворы первичных спиртов, за исключением аллилового и бензилового, в реактиве Лукаса остаются прозрачными.

Первичные спирты реагируют с галогеноводородными кислотами по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$, спирты аллильного и бензильного типов, а также третичные спирты — по механизму $\text{S}_{\text{N}}1$. Реакции со вторичными спиртами протекают по смешанному механизму.

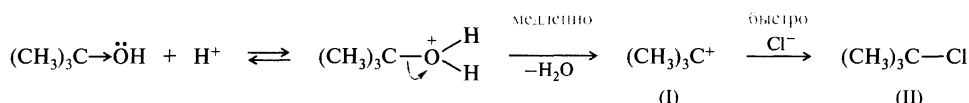
Замещение гидроксильной группы на атом галогена по обоим механизмам начинается с образования оксониевого иона, путь превращения которого в конечный продукт определяется строением углеводородного радикала. Ион оксония с первичным алкильным радикалом (I) в лимитирующей стадии реакции атакуется бромид-ионом с тыла по α -атому углерода, который делается в результате протонирования кислорода более электрофильным ($\delta^+ > \delta^+$), чем в исходном спирте. Через возникшее переходное состояние (II) происходит образование новой α -связи $\text{C}-\text{Br}$ и синхронный разрыв старой связи $\text{C}-\text{O}$ с вытеснением воды и образованием в итоге галогеноалкана (III), т. е. реализуется одностадийный механизм $\text{S}_{\text{N}}2$.



Поскольку галогенид-ион атакует α -атом углерода оксониевого иона с тыльной стороны, то для оптически активных спиртов с OH -группой у асим-

метрического атома углерода наблюдается обращение конфигурации в продукте реакции (сравните с галогеноалканами, см. 13.4.2).

Реакция замещения ОН-группы на атом галогена у спиртов, образующих ион оксония, способный диссоциировать с образованием стабильного карбокатиона (I) (бензильного, аллильного или, как в приводимом примере, третичного), осуществляется по механизму S_N1 . Стадия образования карбокатиона является скоростью определяющей. Присоединение галогенид-иона к карбокатиону (I) с образованием продукта (II) происходит быстро.



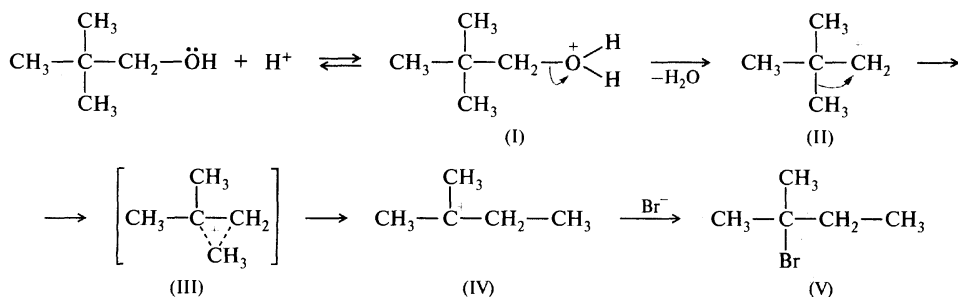
Для оптически активных спиртов замещение по механизму S_N1 происходит с образованием рацемического продукта.

Замещение гидроксильной группы спиртов на атом галогена под действием галогеноводородных кислот сопровождается побочным образованием алкенов в результате дегидратации и продуктов перегруппировки углеродного скелета.

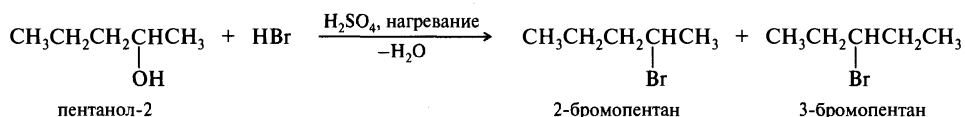
Перегруппировка углеродной цепи спиртов. Реакции замещения ОН-группы на атом галогена в сильноразветвленных первичных спиртах и во вторичных спиртах, особенно с третичными атомами углерода, могут протекать с частичным или полным образованием продуктов перегруппировки углеродного скелета. Так, при обработке неопентилового спирта бромоводородной кислотой вместо ожидаемого неопентилбромиды получается продукт перегруппировки — третичный бромид:



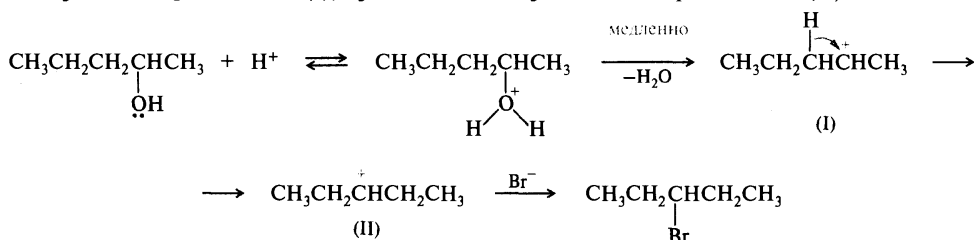
Причиной такого результата является нуклеофильная внутримолекулярная 1,2-перегруппировка (1,2-гидридный сдвиг). Это самый распространенный вид перегруппировок, при котором атом или группа атомов с парой электронов (нуклеофил) мигрирует к соседнему атому с шестью электронами на внешнем уровне (карбокатиону) с образованием нового, более устойчивого карбокатиона. Такая нуклеофильная перегруппировка имеет место в реакциях, протекающих через образование карбокатиона. В случае неопентилового спирта в возникшем из оксониевого иона (I) карбокатионе (II) происходит миграция метильной группы с парой электронов от соседнего атома углерода к карбокатионному центру (скелетная изомеризация) через переходное состояние (III) циклопропанового типа. В результате образуется более стабильный третичный карбокатион (IV), быстро взаимодействующий с нуклеофилом (бромид-ионом) с образованием продукта перегруппировки (V).



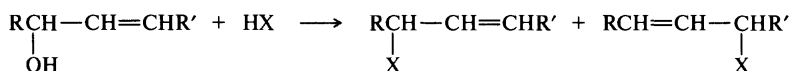
Во вторичных спиртах замещение гидроксильной группы происходит по механизму, промежуточному между S_N1 и S_N2 . Это неизбежно приводит к образованию основного и перегруппировочного продуктов (в приводимом примере — в соотношении 72 : 28):



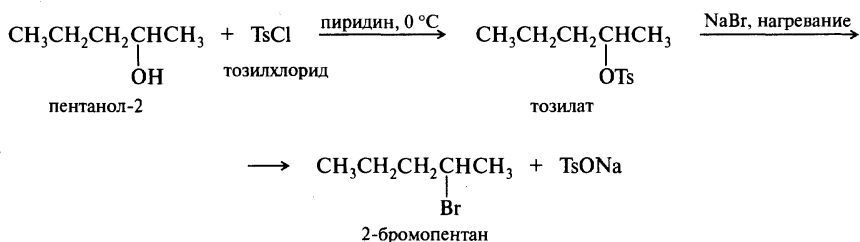
Возникновение перегруппировочного продукта обусловлено гидридным 1,2-сдвигом во вторичном карбокатионе (I), приводящем к образованию карбокатиона (II):



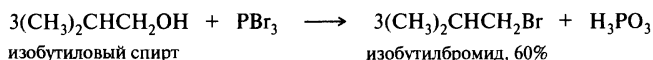
При замещении гидроксильной группы на атом галогена в спиртах аллильного типа наблюдается аллильная перегруппировка (см. 13.4.5):



Вышеуказанных перегруппировок при замещении OH-группы на атом галогена во вторичных спиртах и спиртах аллильного типа можно избежать, если использовать тозилатный метод. Для этого из спирта действием *n*-толуолсульфонилхлорида (тозилхлорида, сокращенно TsCl) получают сложный эфир *n*-толуолсульфоновой кислоты (тозилат), который затем вводят в реакцию с галогенидом щелочного металла:

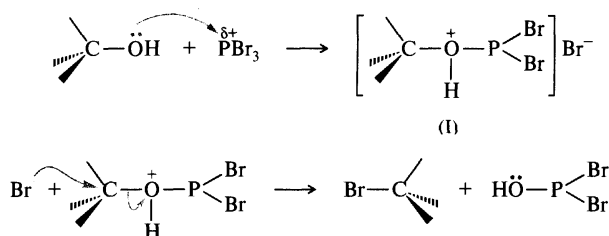


Более удобным для синтеза галогенопроизводных из спиртов является использование вместо галогеноводородных кислот галогенидов фосфора (PI_3 , PBr_3 , PCl_5), например:



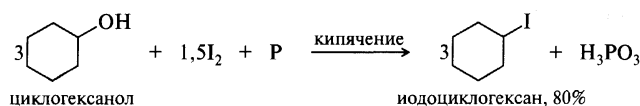
Основное достоинство этого метода заключается в образовании значительно меньшего количества побочных продуктов (алкенов и продуктов перегруппировок).

Взаимодействие спиртов с галогенидами фосфора протекает через образование интермедиата — сложного эфира (I). Далее, в зависимости от строения углеводородного радикала в интермедиате, замещение под действием галогенид-иона осуществляется по механизму S_N1 или S_N2 (на схеме показан последний):

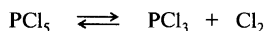


Образующийся дибромид HOBr_2 реагирует далее со спиртом аналогичным образом, в результате чего все атомы брома принимают участие в реакции замещения.

Трибромид фосфора можно использовать как в готовом виде, так и получать непосредственно в реакционной смеси (in situ) из брома и красного фосфора. Триидид фосфора, как правило, получают только in situ, например:



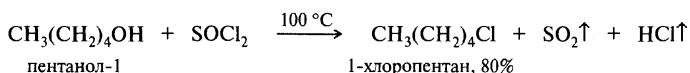
Трихлорид фосфора находит ограниченное применение, поскольку из-за низкой нуклеофильности хлорид-иона он образует алкилхлориды только с третичными спиртами, а при взаимодействии его с первичными спиртами побочно получают различные эфиры фосфористой кислоты. Более активным хлорирующим агентом является пентахлорид фосфора, однако при этом может происходить окисление спиртов свободным хлором, образующимся из пентахлорида фосфора при повышенной температуре:



Следует указать, что в реакциях замещения OH -группы спиртов участвует только один атом хлора пентахлорида фосфора:



Одним из лучших лабораторных способов превращения спиртов в хлоропроизводные является их взаимодействие с тионилхлоридом SOCl_2 . Образующиеся наряду с продуктом замещения хлороводород и диоксид серы газообразны, что облегчает выделение целевого хлороалкана:



Первичные и вторичные спирты образуют соответствующие хлориды с высокими выходами (до 90%), третичные спирты в основном подвергаются дегидратации в алкены. Как и в реакции с галогенидами фосфора, при низких

температурах первоначально образуется сложный эфир — хлорсульфит ROSOCI , который обычно не выделяют, а подвергают термическому разложению с отщеплением диоксида серы.

Следует учитывать, что и в этом способе замещение гидроксильной группы может сопровождаться перегруппировками углеродного скелета, а также конкурентной реакцией отщепления (см. 14.4.4), хотя и в меньшей степени, чем при использовании галогенидов фосфора.

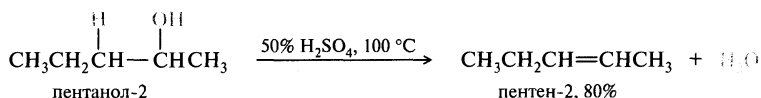
Подобно одноатомным спиртам, замещение гидроксильной группы на атом галогена в многоатомных спиртах происходит под действием хлор- или бромоводородной кислоты, газообразных галогеноводородов, галогенидов фосфора или тионилхлорида при нагревании:



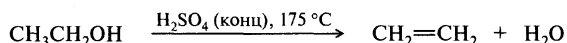
Наиболее легко протекает замещение одной гидроксильной группы с образованием галогеногидринов. Для дальнейшего замещения ОН- группы требуются более жесткие условия, более высокая концентрация нуклеофила или более энергичные реагенты. Очевидно, что уже введенный атом галогена, будучи электроноакцептором, снижает основность оставшейся ОН- группы и затрудняет нуклеофильное замещение.

14.4.4. Реакции с участием СН- кислотного центра (реакции элиминирования)

При нагревании спиртов в присутствии минеральных кислот или кислот Льюиса в результате внутримолекулярной дегидратации (β -элиминирования) происходит образование алкенов. В случае вторичных и третичных спиртов отщепление воды протекает согласно эмпирическому правилу Зайцева: протон отщепляется предпочтительно от наименее гидрогенизированного β -атома углерода. Иными словами, двойная связь образуется у наиболее замещенного атома углерода:

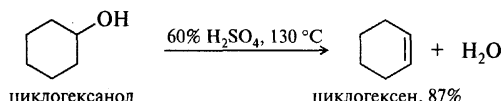


Легкость элиминирования возрастает при переходе от первичных спиртов к третичным, что нашло отражение в условиях проведения реакций. Так, первичные спирты дегидратируются в довольно жестких условиях — при температуре $170\text{--}200^\circ\text{C}$ с использованием концентрированной серной кислоты:

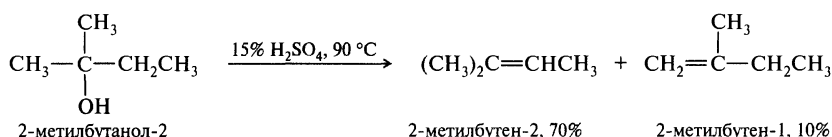


Естественно, что реакция сопровождается образованием побочных продуктов — простых и сложных эфиров, а также, если позволяет углеродный скелет молекулы, и продуктов перегруппировок.

Дегидратация вторичных спиртов происходит при температуре 100—150 °С с менее концентрированными кислотами:

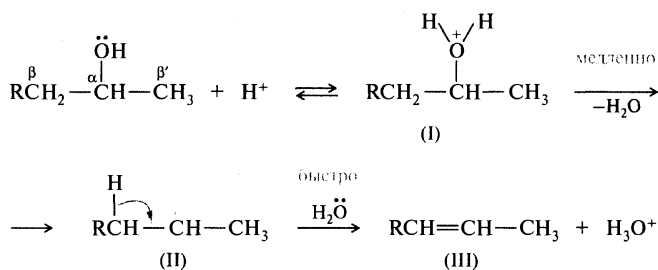


Еще легче отщепляют воду третичные спирты — при температуре 80—100 °С в присутствии более мягких дегидратирующих агентов (разбавленная серная кислота, щавелевая или *n*-толуолсульфоновая кислота):

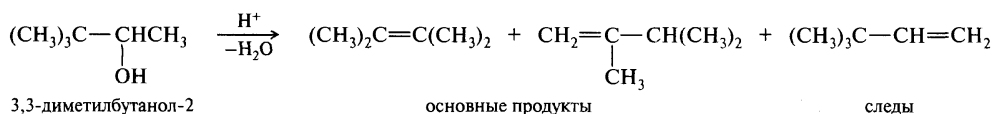


При проведении дегидратации того же спирта в 89%-й фосфорной кислоте при 120 °С выход 2-метилбутена-2 составляет 90%.

Дегидратация вторичных и третичных спиртов в жидкой фазе в условиях кислотного катализа протекает по двухстадийному механизму *E1*. Функция кислотного катализатора состоит в превращении ОН-группы в хорошую уходящую группу путем протонирования спирта в ион оксония (I). Лимитирующей стадией процесса является расщепление этого иона на молекулу воды и карбокатион (II), стабильность которого определяет условия дегидратации спирта. Элиминирование завершается быстрым отщеплением β-протона от карбокатиона (II) под действием любого слабого основания (молекулы воды, спирта, аниона кислоты) с образованием алкена (III).

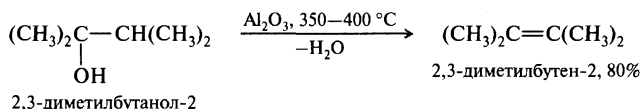


Дегидратация первичных спиртов, по-видимому, также протекает по механизму *E1*, хотя для спиртов с доступным для атаки α-атомом углерода не исключается и механизм *E2*. Но следует еще раз отметить, что в результате перегруппировок промежуточных карбокатионов образуются алкены, отличные от ожидаемых. Наглядным примером этого является дегидратация 3,3-диметилбутанола-2 в присутствии любых кислотных агентов, где «очевидный» продукт (3,3-диметилбутен-1) образуется лишь в следовых количествах:

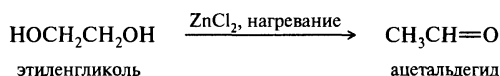


Таким образом, кислотно-катализируемая дегидратация лишь в редких, относительно простых случаях, может быть применена для получения алкенов желаемого строения.

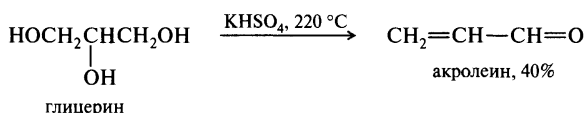
Многие спирты успешно дегидратируются в газовой фазе при температуре 300—400 °С над оксидами алюминия или хрома(III), фосфатом аммония и другими катализаторами, причем в этом случае образуется меньше побочных продуктов, чем в реакциях, катализируемых кислотами:



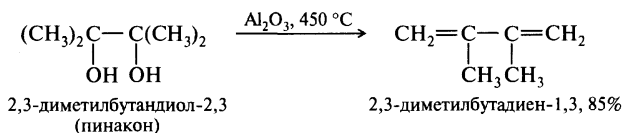
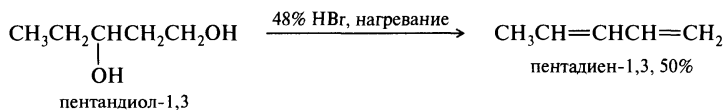
Дегидратация многоатомных спиртов приводит к образованию разнообразных продуктов, что определяется взаимным расположением гидроксильных групп и условиями реакции. Вицинальные диолы при нагревании с разбавленными кислотами или хлоридом цинка отщепляют одну молекулу воды, превращаясь, через промежуточные енолы, в альдегиды или кетоны:



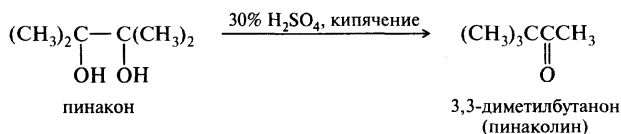
При дегидратации глицерина отщепляются две молекулы воды и образуется ненасыщенный альдегид — акролеин:



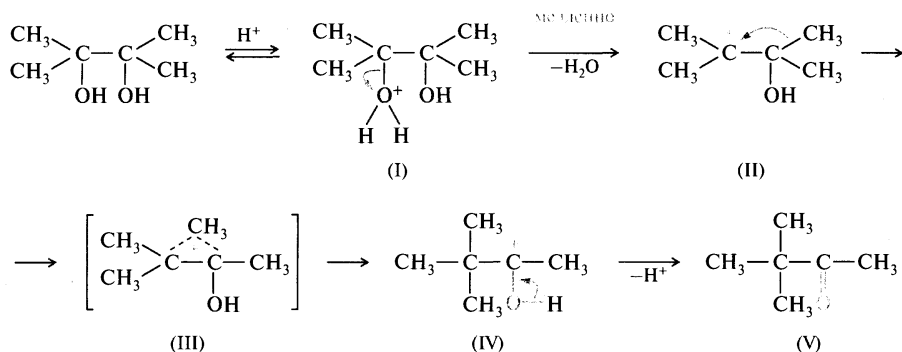
Для 1,2- и 1,3-диолов, содержащих не менее четырех атомов углерода в цепи, возможно отщепление двух молекул воды с образованием сопряженных диенов. Эта реакция осуществляется либо в жидкой фазе (в условиях кислотного катализа), либо в газовой (в присутствии тех же катализаторов, что и для одноатомных спиртов):



Своеобразному превращению, называемому *пинаколиновой перегруппировкой*, подвергаются под действием кислот *виц*-диолы, содержащие обе гидроксильные группы у третичных атомов углерода:



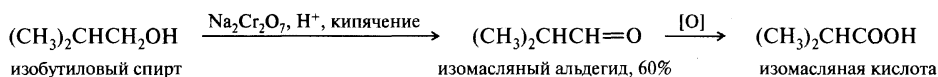
Такая перестройка углеродного скелета относится к секстетным перегруппировкам. В карбокатионе (II), образующемся в результате дегидратации протонированного диола (I), происходит внутримолекулярный нуклеофильный 1,2-сдвиг метильной группы с ее электронной парой к карбокатионному центру с секстетом электронов. Процесс протекает через низкоэнергетическое переходное состояние (III) с образованием более стабильного карбокатиона (IV), в котором положительный заряд делокализован за счет перекрывания *p*-орбиталей атомов углерода и кислорода. Отщепление протона от катиона (IV) приводит к возникновению пинаколина (V). В результате перегруппировки два третичных атома углерода превращаются в один вторичный и один четвертичный атомы.



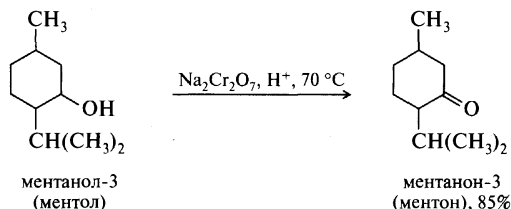
14.4.5. Окисление

Для окисления спиртов применяют соединения марганца(IV), марганца(VII) и особенно часто — соединения хрома(VI). К последним относятся хромовая кислота H_2CrO_4 , образующаяся при растворении дихромата калия или натрия в серной кислоте, триоксид хрома CrO_3 в разбавленной серной кислоте (реактив Джонса), комплекс триоксида хрома с пиридином, хлорхромат пиридиния $[\text{C}_5\text{H}_5\text{NH}]^+\text{ClCrO}_3^-$ (реактив Кори).

Первичные спирты с умеренными выходами (до 70%) окисляются хромовой кислотой в альдегиды и далее в карбоновые кислоты. Окисления альдегида в карбоновую кислоту можно избежать, удаляя его из реакционной смеси.

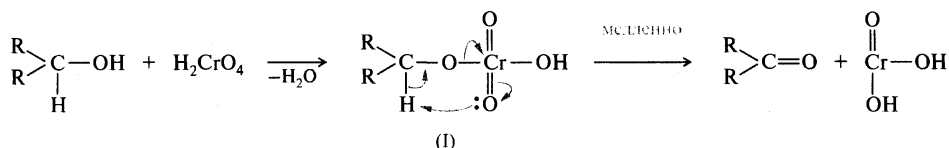


Вторичные спирты окисляются легче первичных, образуя кетоны с хорошими выходами:

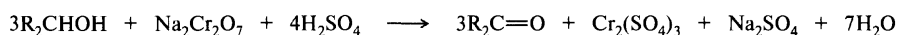


Механизм окисления зависит от вида применяемого окислителя и характера среды. Так, окисление хромовой кислотой начинается с образования хромата (I). Далее на скоростьопределяющей стадии протон от α -атома углерода

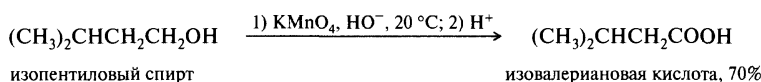
эфира (I) переносится, возможно, по циклическому механизму на один из атомов кислорода группы CrO_3H , что приводит к расщеплению хромата на кетон и соединение четырехвалентного хрома.



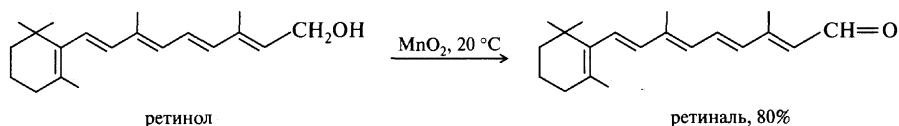
Соединение Cr(IV) восстанавливается следующей молекулой спирта до иона Cr^{3+} (здесь реакция подробно не рассматривается). В результате процесс может быть представлен следующим уравнением:



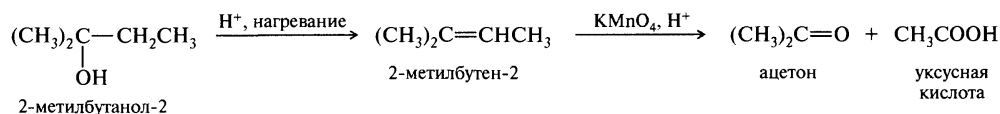
Для окисления первичных и вторичных спиртов применяют также перманганат калия в щелочной среде:



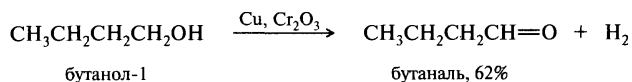
Мягким окислителем, позволяющим окислять первичную спиртовую группу в присутствии кратных связей, является специально приготовленный диоксид марганца. Например, с его помощью полиненасыщенный спирт ретинол окисляется в ретиналь:



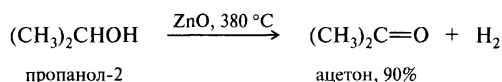
Третичные спирты устойчивы к окислению в нейтральной и щелочной средах, благодаря чему их можно отличить от первичных и вторичных спиртов по реакции с разбавленным щелочным раствором перманганата калия. В кислой среде третичные спирты подвергаются дегидратации с образованием алкена, который и окисляется с разрывом связи $\text{C}-\text{C}$ в кетоны и карбоновые кислоты:



Первичные и вторичные спирты превращаются соответственно в альдегиды и кетоны при пропускании паров спирта над катализатором (соединения меди, серебра, хрома или цинка) при температуре $300-400^\circ\text{C}$, например:



На этой реакции основан один из промышленных способов получения ацетона:



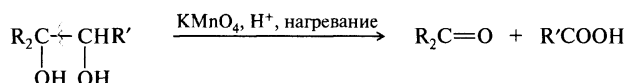
Этот способ обладает важным преимуществом перед способами с использованием окислителей, а именно предотвращает более глубокое окисление образующихся карбонильных соединений (особенно альдегидов) в карбоновые кислоты.

Последние два примера лишь формально могут быть отнесены к реакции окисления (фактически это внутримолекулярная окислительно-восстановительная реакция). В органической химии такие реакции классифицируются как реакции дегидрирования.

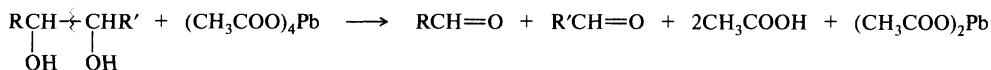
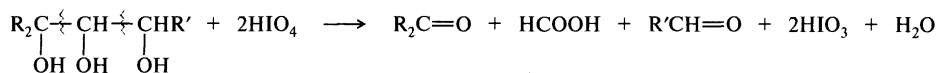
Окисление полиолов, подобно реакции их дегидратации, является многофакторным процессом и редко приводит к индивидуальным продуктам. Так, действие азотной кислоты или триоксида хрома на этиленгликоль заключается в двух последовательно протекающих реакциях окисления спиртовых функций через альдегидные в карбоксильные:



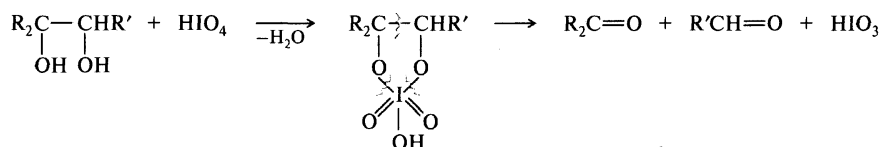
Такой сильный окислитель, как перманганат калия в кислой среде, окисляет *виц*-диолы с разрывом связи С—С и образованием максимально окисленных фрагментов. Карбоновые кислоты образуются из фрагмента, содержащего вторичную гидроксильную группу, кетоны — из фрагмента с третичной группой OH, а диоксид углерода — из концевой звена —CH₂OH (последний на схеме не показан):



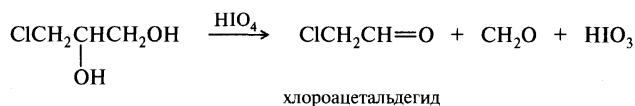
Специфической реакцией вицинальных диолов и триолов является окисление иодной кислотой H₅IO₆ (HIO₄ · 2H₂O) и тетраацетатом свинца (CH₃COO)₄Pb, называемое *гликольным расщеплением*. Эти реагенты не окисляют одноатомные спирты и полиолы других типов, т. е. такие, где OH-группы не находятся рядом. Как и при окислении перманганатом, реакция протекает с разрывом связи С—С, но продуктами окисления в этом случае являются альдегиды и (или) кетоны. Если в исходном полиоле три или более гидроксильных группы связаны с соседними атомами углерода, то из средних атомов углерода образуется муравьиная кислота.



Окисление иодной кислотой проводят в водном растворе, тетраацетатом свинца — в органических растворителях. В обоих случаях реакция протекает через стадию образования пятичленного циклического сложного эфира, расщепляющегося далее с разрывом связи C—C:

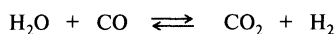
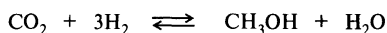
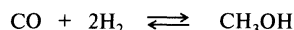


Обе реакции используются главным образом для установления числа и положения OH-групп в полигидроксильных соединениях (в первую очередь — углеводах) путем определения количества израсходованного окислителя и анализа продуктов окисления. В препаративных целях периодатное окисление применяют для получения хлороацетальдегида:



14.5. Отдельные представители

Метанол CH_3OH — легкая (относительная плотность 0,791) подвижная жидкость с запахом, напоминающим этанол. Впервые был получен «сухой перегонкой» древесины (нагреванием без доступа воздуха), откуда и возникло его старое название — древесный спирт. В настоящее время метанол получают в промышленности из синтез-газа, представляющего собой в основном смесь водорода и оксидов углерода. Процесс осуществляют под давлением 50—150 атм при температуре 200—300 °C в присутствии оксидов цинка, хрома, алюминия и других металлов. При этом протекают указанные ниже реакции:



Используют метанол главным образом для производства формальдегида и других химических продуктов.

Метанол — сильный яд с кумулятивным действием. При приеме внутрь даже в небольших количествах (5—10 г) наступает слепота, большие дозы (30 г) — смертельны.

Этанол $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ — подвижная жидкость со жгучим вкусом и характерным сладковатым запахом, относительная плотность 0,789. В промышленности получают несколькими методами: а) брожением пищевого сырья (зерновых культур, картофеля) или отходов сахарного производства; б) гидролизом древесины и других растительных материалов с последующим сбраживанием (так называемый гидролизный спирт); в) сернокислотной или прямой, т. е. кислот-

но-катализируемой, гидратацией этилена (синтетический спирт). Последний метод наиболее экономичный.

Выпускаемый промышленностью спирт-ректификат представляет собой азеотропную смесь 95,6% этанола и 4,4% воды с т. кип. 78,15 °С. Безводный («абсолютный») этанол кипит при 78,39 °С и не может быть получен из водного спирта методом ректификации. Для удаления оставшейся воды из спирта-ректификата используют химические приемы, например, связывание воды оксидом кальция, а также удаление ее в виде тройного азеотропа с бензолом, кипящего при 64,9 °С.

Этанол широко применяется в различных отраслях промышленности как сырье для получения ацетальдегида, хлороформа, диэтилового эфира, синтетического каучука и других органических веществ, в фармации — для приготовления настоек и экстрактов, в медицинской практике — как наружное антисептическое средство.

Этиленгликоль (этандиол-1,2) $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ — вязкая жидкость сладковатого вкуса. Сильный яд. Ценный продукт органического синтеза, в том числе для получения синтетических полиэфирных волокон, например, лавсана. В виде 50%-го раствора применяется как антифриз — незамерзающая до –37 °С жидкость для охлаждения двигателей внутреннего сгорания.

Глицерин (пропантриол-1,2,3) $\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ — вязкая жидкость, сладкая на вкус. Неограниченно растворим в воде, этаноле, нерастворим в хлороформе и эфире. В природе встречается в виде сложных эфиров карбоновых кислот (жиров и масел). Безводный глицерин очень гигроскопичен, поглощает до 40% влаги из воздуха.

Влажный глицерин используется как компонент парфюмерных и косметических препаратов, мазей. Находит также применение в пищевой, кожевенной, текстильной отраслях промышленности. Большое количество его расходуется на получение тринитрата глицерина (см. 14.3.2).

14.6. Спектральная идентификация

Материал по идентификации спиртов с помощью физико-химических методов рассматривается совместно с идентификацией фенолов (см. 15.6).

Глава 15

ФЕНОЛЫ

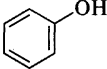
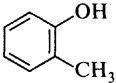
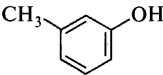
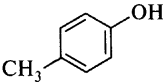
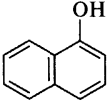
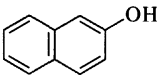
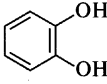
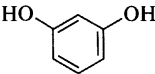
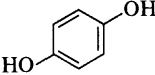
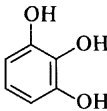
15.1. Общая характеристика

Фенолами называются производные аренов, в которых один или несколько атомов водорода ароматического кольца замещены на гидроксильные группы.

В отличие от спиртовых, ОН-группы фенолов называют фенольными гидроксильными группами.

Многие фенолы и их производные представлены в растительном мире (пигменты, дубильные вещества, лигнинные компоненты древесины). Фенолы

Таблица 15.1. Физические свойства некоторых фенолов

Название	Формула	Т. пл., °C	Т. кип., °C	pK_a^*
Одноатомные				
Фенол		41	182	10,0
о-Крезол		31	191	10,2
м-Крезол		11	203	10,1
п-Крезол		32	205	10,1
Нафтол-1 (α-нафтол)		96	208	9,8
Нафтол-2 (β-нафтол)		122	295	9,6
Многоатомные				
Пирокатехин		105	240	9,4
Резорцин		110	281	9,2
Гидрохинон		174	286	9,9
Пирогаллол		133	309	7,0

* Для многоатомных фенолов — pK_{a1} .

используются в медицине и технике, в фармацевтической промышленности, в производстве полимеров, красителей, душистых веществ, средств защиты растений.

По числу гидроксильных групп в ароматическом кольце различают одно- и многоатомные (двух- и трехатомные) фенолы, структуры которых представ-

лены в табл. 15.1. Для большинства фенолов и некоторых их гомологов используются тривиальные названия, принятые номенклатурой ИЮПАК (см. 1.3.4 и табл. 15.1).

15.2. Физические свойства

Фенол и его низшие гомологи представляют собой бесцветные низкоплавкие кристаллические вещества или жидкости (см. табл. 15.1) с довольно сильным характерным запахом. Запах фенола в воздухе ощущается уже при концентрации 4 мг/м^3 . Двух- и трехатомные фенолы — твердые вещества с более высокими температурами плавления, без запаха. Фенолы менее летучи, чем спирты с близкой молекулярной массой, так как образуют более прочные межмолекулярные водородные связи.

Фенол умеренно растворим в воде (8,2% при 15°C). Другие одноатомные фенолы в воде малорастворимы, но легко растворяются в эфире, бензоле, спирте и хлороформе. Увеличение числа гидроксильных групп обуславливает повышение растворимости многоатомных фенолов в воде. В полярных органических растворителях многоатомные фенолы также хорошо растворимы.

Фенолы и особенно нафтолы относятся к высокотоксичным веществам.

15.3. Способы получения

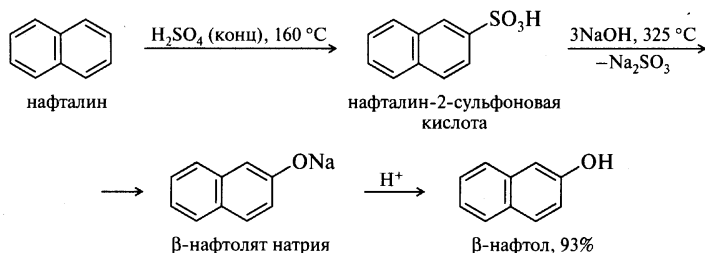
Фенол и его гомологи выделяют из продуктов переработки каменного угля и нефти. Основными способами получения фенолов являются синтетические способы, основанные на введении гидроксильной группы опосредованно вместо имеющихся в бензольном кольце заместителей, например, путем замещения атома хлора (см. 13.4.4). В последние годы разработаны способы прямого гидроксирования аренов.

Выделение из каменноугольной смолы. Каменноугольную смолу, образующуюся при коксовании угля, перегонкой разделяют на фракции, одной из которых является так называемое карболовое масло (т. кип. $175\text{—}210^\circ\text{C}$). Это масло, содержащее до 40% фенолов и крезолов, подвергают непрерывной экстракции раствором гидроксида натрия. Извлеченные соли фенолов разлагают диоксидом углерода и перегоняют, собирая индивидуальные вещества (фенол и *o*-крезол) и смесь *m*- и *p*-крезолов, имеющих близкие температуры кипения.

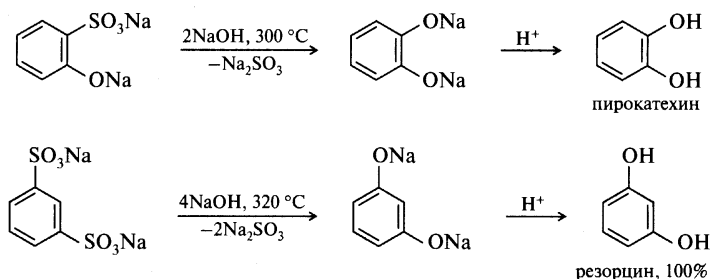
Смесь изомерных крезолов под названием «трикрезол» применяют в виде водных растворов как дезинфицирующее средство и для консервирования инъекционных растворов.

Щелочное плавление солей ароматических сульфоновых кислот. Способ заключается в сплавлении натриевых или калиевых солей ароматических сульфоновых кислот с твердыми щелочами при температуре $300\text{—}350^\circ\text{C}$. Это один из наиболее старых способов синтеза фенолов, но он сохранил свое значение до настоящего времени для получения замещенных фенолов, в которых заместители устойчивы к воздействию щелочей при высокой температуре. Примером служит синтез β -нафтола из нафталина. Образующуюся на первой стадии нафталин-2-сульфоновую кислоту переводят в натриевую соль (на схеме опущено), которую сплавляют со щелочью, поэтому данный способ называют *ще-*

лочным плавом. После подкисления минеральной кислотой выделяется конечный продукт — β -нафтол.



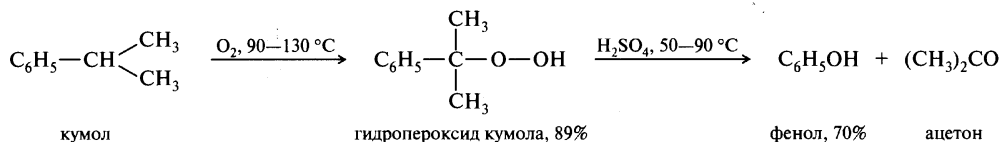
Многоатомные фенолы также могут быть получены способом щелочного плава. Выбор исходного вещества определяется его доступностью. Так, для получения пирокатехина или гидрохинона удобно использовать легко получаемые из фенола *o*- или *p*-гидроксibenзолсульфоновые кислоты, тогда как для синтеза резорцина более доступным исходным соединением является бензол-1,3-дисульфоновая кислота, а не соответствующая гидроксисульфоновая кислота:



Основным недостатком способа являются жесткие условия процесса и большое количество отходов, загрязняющих окружающую среду.

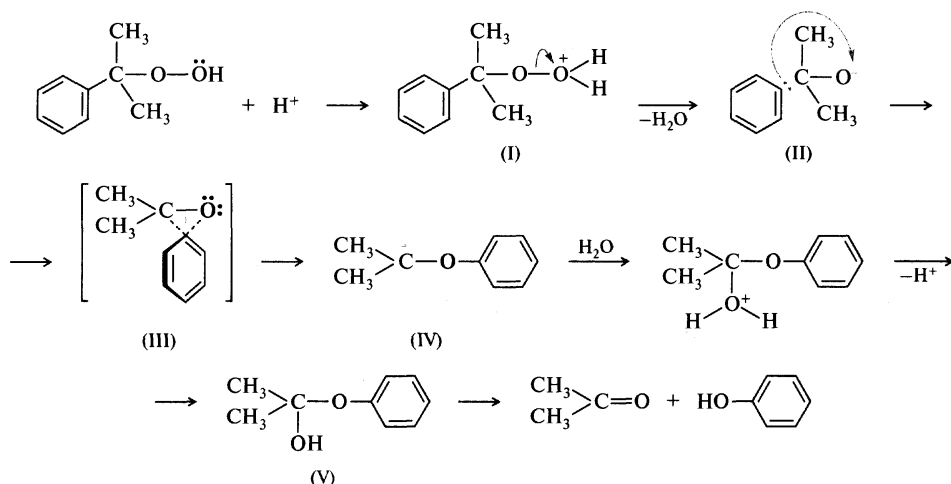
Окисление изопропиларенов. Экономичный способ получения фенола путем окисления изопропилбензола (кумола) разработан в нашей стране (П. Г. Сергеев, Б. Д. Кружалов и Р. Ю. Удрис, 1942) и реализован в промышленном масштабе (1949). В настоящее время *кумольным способом* производят 80% синтетического фенола.

Кумольный способ включает в себя две последовательные стадии. Сначала кумол окисляют кислородом воздуха в гидропероксид кумола. Это радикальное окисление протекает по третичному атому углерода с образованием промежуточного устойчивого радикала бензильного типа. На второй стадии достаточно стабильный гидропероксид кумола разлагают разбавленной серной кислотой.



Разложение гидропероксида кумола в кислой среде протекает по ионному механизму и сопровождается секстетной перегруппировкой. Предлагаемый механизм реакции включает образование промежуточного алкоксильного катиона (II) путем отщепления воды от прото-

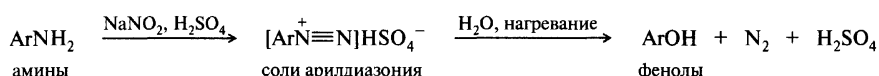
нированного гидропероксида (I). Катион (II) за счет миграции фенильной группы через трехцентровое переходное состояние (III) превращается в карбокатион (IV), что и составляет суть секстетной перегруппировки (1,2-сдвиг к электронодефицитному атому кислорода). Гидратация карбокатиона (IV) приводит к образованию полуацетала (V) (см. 18.4.1), распадающегося на фенол и ацетон.



Достоинством кумольного способа является также и то, что кроме фенола при этом получается еще один ценный продукт — ацетон (на 1 кг фенола образуется 0,6 кг ацетона).

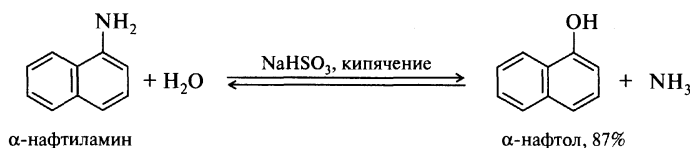
Аналогичным путем из *m*- и *n*-цимолов (*m*- и *n*-метилкумолов) и 2-изопропилнафталина получают *m*- и *n*-крезолы и β -нафтол соответственно.

Разложение солей диазония. Этот важный лабораторный способ синтеза фенолов заключается в переводе ароматической аминогруппы в диазогруппу (см. 22.2.1) с последующим замещением ее на гидроксильную:



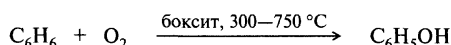
Выходы фенолов при разложении солей диазония обычно невысоки (50—60%). Этот способ используют главным образом в тех случаях, когда необходимо получить замещенный фенол, свободный от изомеров, или когда иные способы получения данного фенола менее эффективны.

В ряду нафтиламинов (но не для анилина) аминогруппу можно заместить непосредственно на гидроксильную при кипячении с водным раствором гидросульфита натрия:



Реакция обратима. И прямую, и обратную реакцию называют реакцией Бухерера (см. также 15.4.3).

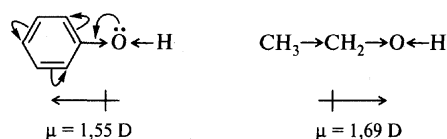
Прямое окисление бензола. Получение фенола прямым окислением бензола долгое время представляло как теоретический, так и практический интерес. Сложность такого превращения состоит в том, что фенол окисляется легче самого бензола. Для окисления бензола используются различные комбинации окислителей (пероксиды, трифторонадуксусная кислота CF_3COOOH) и катализаторов (трифторид бора, соли Fe^{2+} , Cu^{2+} , Ti^{3+} и др.). Известно также каталитическое окисление бензола кислородом воздуха:



Во всех вариантах окисления аренов выходы фенолов невысоки (менее 60%), и реакция сопровождается образованием значительного количества побочных продуктов (бифенила и его производных). В целом прямое окисление аренов в фенолы не имеет пока практического значения.

15.4. Химические свойства

Реакционными центрами в молекулах фенолов являются фенольная гидроксильная группа и ароматическое кольцо, взаимно влияющие друг на друга. Фенольная гидроксильная группа за счет p, π -сопряжения с кольцом является электронодонором, поэтому вектор диполя в фенолах направлен в сторону бензольного кольца, в то время как в спиртах — в сторону гидроксильной группы:



Сопряжение группы OH с ароматическим кольцом обуславливает дефицит электронной плотности на атоме кислорода, в результате чего протон гидроксильной группы фенолов становится более подвижным, чем в спиртах, т. е. увеличиваются кислотные свойства. В то же время основные и нуклеофильные свойства фенольного гидроксила понижены по сравнению со спиртовым.

За счет $+M$ -эффекта существенно изменены характеристики связи $\text{C}_{\text{ар}}-\text{O}$, а именно появляется некоторая двосвязанность, что приводит к увеличению ее прочности и укорочению в сравнении со связью $\text{C}-\text{O}$ в спиртах (табл. 15.2). Поэтому реакции, связанные с разрывом связи $\text{C}_{\text{ар}}-\text{OH}$, встречаются у фенолов очень редко.

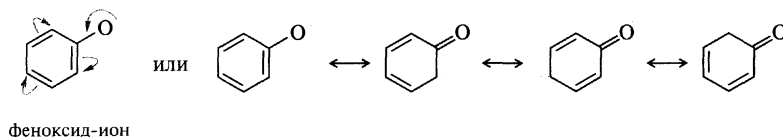
Благодаря электронодонорному влиянию фенольного гидроксила электронная плотность ароматического кольца повышена по сравнению с бензолом, особенно в *орто*- и *пара*-положениях. Это существенно облегчает протекание реакций электрофильного замещения и окисления.

Таблица 15.2. Энергия и длины связей $\text{C}-\text{O}$ и $\text{O}-\text{H}$ в спиртах и фенолах

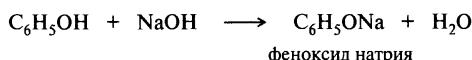
Соединение	Энергия, кДж/моль	Длина, нм
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{OH}$	431	0,136
CH_3-OH	383	0,142
$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}-\text{H}$	356	0,097
$\text{CH}_3\text{O}-\text{H}$	427	0,096

15.4.1. Кислотные и основные свойства

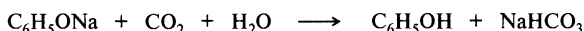
Кислотность фенолов значительно выше, чем спиртов, поскольку феноксид-ионы в результате мезомерной делокализации отрицательного заряда стабильнее алкоксид-ионов:



Повышенная кислотность фенолов проявляется в их способности взаимодействовать с растворами щелочей:



Однако фенол не реагирует с гидрокарбонатом натрия, поскольку он слабее угольной кислоты, pK_{a1} которой равен 6,4. Напротив, действием диоксида углерода на феноксиды получают свободный фенол:



На нерастворимости фенолов в растворе гидрокарбоната основано их отделение от карбоновых кислот.

Заместители в ароматическом кольце в значительной степени влияют на кислотность фенолов (табл. 15.3). Электронодонорные заместители несколько снижают кислотность, тогда как электроноакцепторные сильно ее увеличивают (см. табл. 15.1 и 15.3). Так, нитрогруппа, введенная в *орто*- или *пара*-положения к группе OH, увеличивает кислотность соединения по сравнению с фенолом почти на три порядка, а нитрогруппа в *мета*-положении, влияя лишь индуктивным путем, увеличивает кислотность в меньшей степени. 2,4-Динитрофенол намного превышает по кислотности угольную кислоту и даже несколько сильнее уксусной кислоты, pK_a которой 4,76. По своим кислотным свойствам 2,4,6-тринитрофенол (пикриновая кислота) приближается к сильным минеральным кислотам.

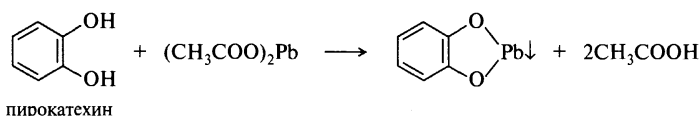
Для двухатомных фенолов можно было бы ожидать уменьшения кислотности по сравнению с фенолом, так как вторая гидроксильная группа, будучи электронодонором, должна понижать стабильность сопряженного основания $\text{HOC}_6\text{H}_4\text{O}^-$. На самом деле их кислотность несколько выше кислотности фенола (см. табл. 15.1). Причина этого заключается, по-видимому, в большом

Таблица 15.3. Кислотные свойства замещенных фенолов

Заместители в кольце	pK_a (25 °C)	Заместители в кольце	pK_a (25 °C)
4-OCH ₃	10,2	2-NO ₂	7,2
4-NH ₂	10,5	3-NO ₂	8,4
2-Cl	8,5	4-NO ₂	7,1
3-Cl	8,9	2,4-(NO ₂) ₂	4,0
4-Cl	9,2	2,4,6-(NO ₂) ₃	0,8

вкладе сольватационного эффекта в стабилизацию аниона многоатомных фенолов как более полярных соединений по сравнению с фенолом.

Кислотные свойства пирокатехина, а также его способность образовывать нерастворимую свинцовую соль с участием обеих ОН-групп используются для обнаружения в соединениях пирокатехинового фрагмента:

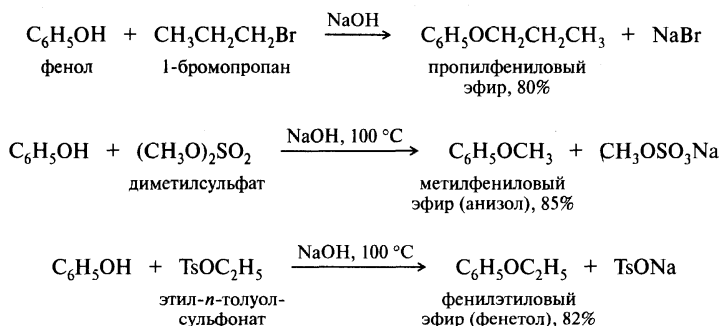


Вследствие *p*,*π*-сопряжения гидроксильной группы с ароматическим кольцом фенолы являются очень слабыми основаниями Брэнстеда. Так, pK_{BH^+} фенола равен -6 , т.е. фенол на 2—4 порядка менее основен, чем низшие алифатические спирты. Поэтому фенолы не образуют солей даже с сильными минеральными кислотами.

15.4.2. Реакции с участием нуклеофильного центра

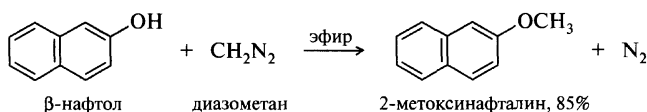
Фенолы, являясь слабыми основаниями, обладают и низкой нуклеофильностью; реакции с участием фенолов в роли нуклеофила протекают с большим трудом. Значительно облегчает протекание реакций использование щелочной среды, в которой фенолы превращаются в феноксид-ионы ArO^- , обладающие высокой нуклеофильностью.

О-Алкилирование. Фенолы в щелочной среде под действием алкилирующих агентов (галогеноалканов, диалкилсульфатов, алкилсульфонатов) превращаются в алкиларилловые эфиры:



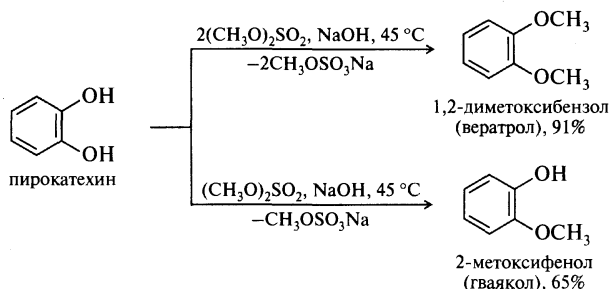
Эти реакции представляют собой вариант синтеза Вильямсона и его модификации (см. 14.4.2).

Достаточно высокая кислотность фенолов позволяет использовать для *O*-алкилирования диазоалканы, чаще всего диазометан CH_2N_2 (см. 22.3). Реакция протекает при комнатной температуре без катализатора и с высоким выходом:

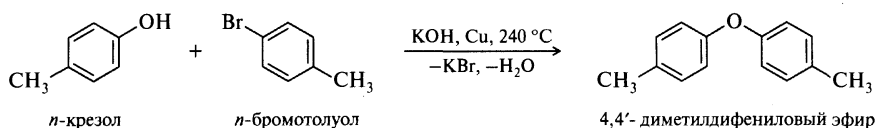


O-Алкилирование многоатомных фенолов может протекать по одной или нескольким гидроксильным группам. Например, при действии на пирокате-

хин избытком алкилирующего агента образуется диалкиловый эфир, а при эквимолярном соотношении реагентов преимущественно получается моноалкиловый эфир:

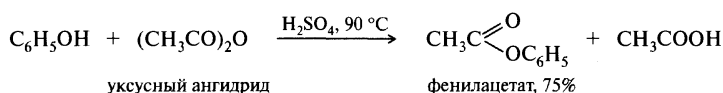


O-Арилирование фенолов из-за малой подвижности атома галогена в ароматическом ядре протекает в жестких условиях в присутствии катализатора — порошкообразной меди или ее соединений:

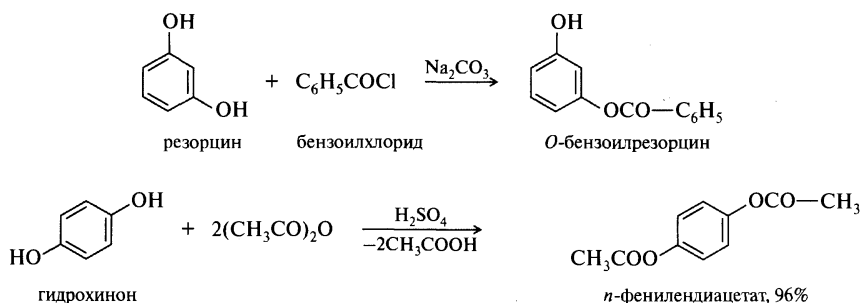


Этот способ получения диарилowych эфиров называется **конденсацией Ульмана** (1905).

O-Ацилирование. Гидроксильная группа фенолов ацилируется под действием активных ацилирующих агентов — хлорангидридов или ангидридов карбоновых кислот, в результате чего образуются сложные эфиры. В связи с низкой нуклеофильностью фенолов реакцию катализируют либо минеральными кислотами (серная, фосфорная), либо основаниями (ацетат натрия, третичные амины). В первом случае активируется ангидрид, во втором — фенол. Карбоновые кислоты в этих условиях фенолы не ацилируют.



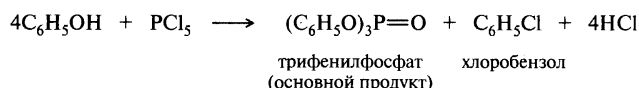
Для двухатомных фенолов **O-ацилирование**, как и **O-алкилирование**, может затрагивать одну или обе гидроксильные группы:



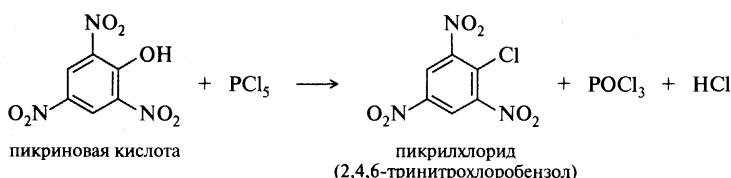
Подробнее реакции ацилирования рассматриваются в гл. 19 и 20.

15.4.3. Реакции с участием электрофильного центра

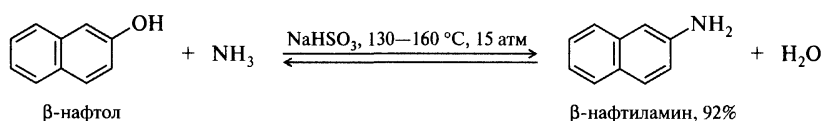
Повышенная прочность связи $C_{ар}-O$ в фенолах обуславливает трудности замещения фенольного гидроксила. В отличие от спиртов, группа OH фенолов не замещается на атом галогена при действии галогеноводородов или тиоилхлорида. Только под действием пентахлорида или трихлорида фосфора происходит в малой степени замещение группы OH на атом хлора, а основным продуктом является эфир фосфорной или фосфористой кислоты соответственно:



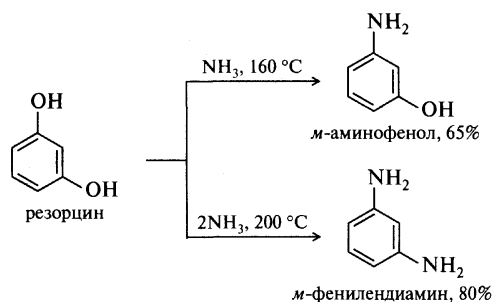
Введение в *орто*- и *пара*-положения электроноакцепторных заместителей позволяет заместить группу ОН действием пентахлорида фосфора по механизму присоединения—отщепления:



Замещение фенольного гидроксила в α - и β -нафтолах и их сульфопроизводных на амино- или алкиламиногруппу под действием аммиака или алифатических аминов осуществляется по реакции Бухерера (см. также 15.3), например:



В эту реакцию не вступает фенол, но вступают некоторые многоатомные фенолы (резорцин и флороглюцин). Наличие в последних ОН-групп в *meta*-положении облегчает протекание реакции по сравнению с нафтолами.



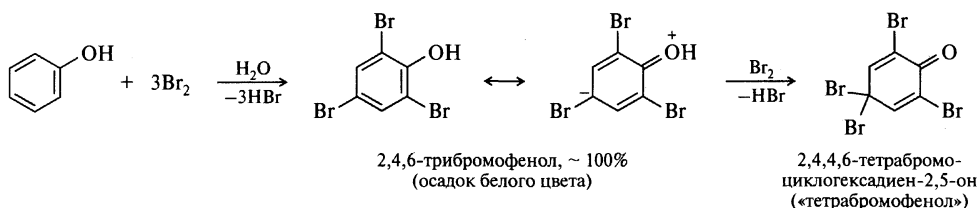
Реакция Бухерера широко применяется в производстве красителей и полупродуктов органического синтеза.

15.4.4. Реакции электрофильного замещения в ароматическом ядре

Фенольная гидроксильная группа является электронодонором и одним из сильнейших ориентантов I рода (*орто*- и *пара*-ориентант). Она не только значительно облегчает протекание типичных реакций электрофильного замещения по сравнению с бензолом, но и позволяет проводить специфические для фенолов реакции со слабыми электрофильными реагентами, не имеющие аналогов в ряду аренов.

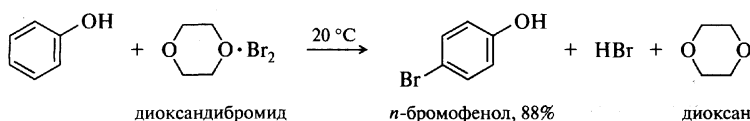
Столь же активны в подобных реакциях и многоатомные фенолы, особенно резорцин и флороглюцин, у которых наблюдается согласованная ориентация гидроксильных групп.

Галогенирование. Галогенирование фенолов протекает исключительно легко при комнатной температуре без катализатора при действии бромной или хлорной воды. Вероятно, полярный растворитель (вода) сольватирует молекулу фенола, в результате чего сольватированная ОН-группа проявляет больший электронодонорный эффект, чем несольватированная. Следствием этого является легкое, и даже трудно контролируемое, замещение атомов водорода сразу в трех положениях. При избытке бромной воды реакция протекает дальше с образованием так называемого «тетрабромфенола» (осадок желтого цвета).

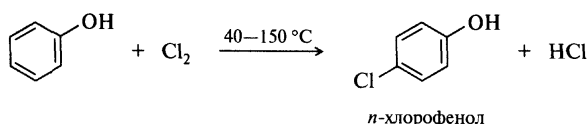


Эта реакция используется для качественного и количественного определения фенола. Чувствительность реакции такова, что позволяет обнаруживать фенол в концентрации 10^{-4} моль/л.

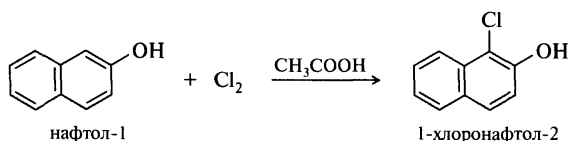
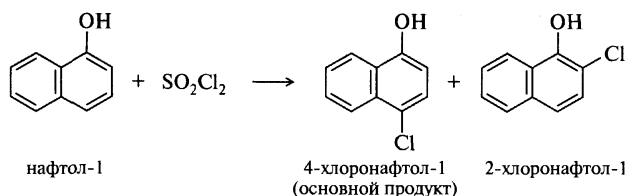
Используя малополярные растворители и варьируя количество галогена, вводимого в реакцию с фенолом, можно получать моно- или дигалогенопроизводные. Если в случае дигалогенирования проблема направленности замещения практически не возникает (образуются 2,4-дигалогенофенолы), то для получения моногалогенопроизводных избирательности замещения удастся достичь только при тщательно подобранных условиях реакции. Например, действием брома в среде тетрахлорметана или сероуглерода CS_2 при $0-5^\circ\text{C}$ получают *п*-бромфенол с выходом до 85%. Аналогичные результаты дает использование комплексных соединений брома (диоксандибромид). Этот электрофильный реагент имеет большой объем, и атака *орто*-положения фенола делается маловероятной.



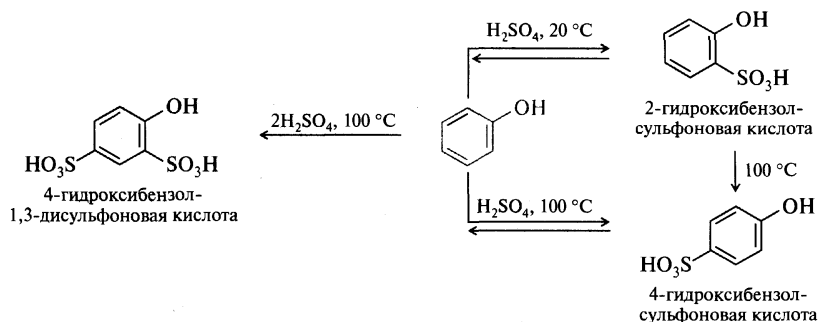
Хлорирование фенола в расплаве (без растворителя) приводит к образованию преимущественно *пара*-изомера:



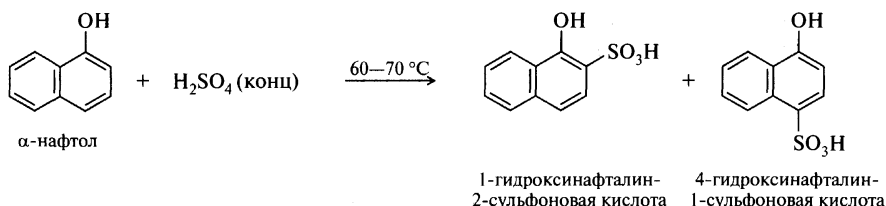
Галогенирование нафтолов, как и фенолов, осуществляется легко и подчиняется общим правилам ориентации в ряду нафталинов (см. 12.4.4):



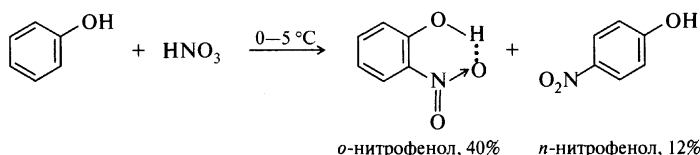
Сульфирование. Строение и выход продуктов сульфирования зависят от температуры реакции, концентрации и количества сульфлирующего агента и продолжительности процесса. Сульфирование самого фенола при комнатной температуре приводит к преимущественному образованию *орто*-изомера (кинетически контролируемая реакция), а при более высокой температуре образуется *пара*-изомер (термодинамически контролируемая реакция). Обратимость реакции сульфирования позволяет путем нагревания превратить *орто*-изомер в более устойчивый к гидролизу *пара*-изомер. При взаимодействии с двумя эквивалентами концентрированной серной кислоты при нагревании образуется дисульфоновая кислота — исходное соединение для синтеза пикриновой кислоты:



Сульфирование нафтолов протекает достаточно легко, однако ориентация замещения в значительной степени зависит от условий реакции (температуры и продолжительности нагревания) и, вследствие обратимости реакции сульфирования, часто не подчиняется общим принципам замещения в ряду нафталинов. Лишь для α -нафтола при эквимольном соотношении реагентов образуются ожидаемые сульфоновые кислоты:

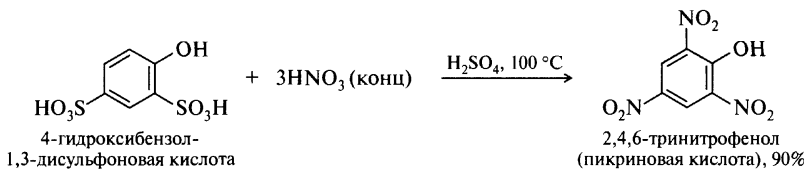


Нитрование. Фенолы очень легко вступают в реакцию нитрования. Так, при действии 20%-й азотной кислоты на фенол образуется смесь *о*- и *п*-нитрофенолов в соотношении примерно 3 : 1. *орто*-Изомер, как более летучий из-за внутримолекулярной водородной связи, легко отделяется перегонкой с водяным паром.



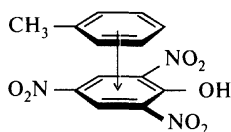
Несмотря на легкость замещения, общий выход изомерных нитрофенолов невысокий. Это объясняется склонностью фенолов к окислению даже при действии разбавленной азотной кислоты, что приводит к образованию смолоподобных продуктов окисления и полимеризации (подробнее см. 15.4.5). Варьируя условия реакции, можно изменять соотношение образующихся нитрофенолов: при нитровании азотной кислотой в среде уксусной кислоты получается *о*-нитрофенол с выходом 70%.

При необходимости использования концентрированной азотной кислоты или нитрующей смеси применяют метод временного введения сульфогрупп, повышающих устойчивость ароматического кольца к окислению. Так, при синтезе пикриновой кислоты фенол сначала превращают в дисульфоновую кислоту (см. выше «Сульфирование»). При последующем нитровании обе сульфогруппы подвергаются электрофильному замещению на нитрогруппы с одновременным введением третьей нитрогруппы в свободное *орто*-положение:



Пикраты. Так называются соли пикриновой кислоты, имеющие ионное строение. Пикраты аминов являются кристаллическими веществами с характеристическими температурами плавления, что используется для выделения аминов из смесей и их идентификации. Пикраты металлов (калия, свинца и др.) применяют в пиротехнике.

Кроме того, пикратами также называют π -комплексы, образуемые пикриновой кислотой с ароматическими углеводородами (бензолом и его гомологами, нафталином, антраценом и др.) в молярном соотношении 1 : 1 или 2 : 1. Ниже представлен π -комплекс пикриновой кислоты с толуолом (т. пл. 80 °C):

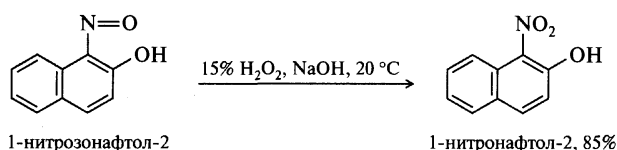


Эти π -комплексы представляют собой хорошо кристаллизующиеся вещества с четкими и более высокими температурами плавления, с меньшей растворимостью и с более интенсивной окраской по сравнению с исходными соединениями. Поэтому π -комплексы используют для выделения, очистки и идентификации указанных углеводов и их производных. Пикраты углеводов расщепляют путем экстрагирования их бензольных растворов водным аммиаком или хроматографией на оксиде алюминия, который прочно удерживает пикриновую кислоту.

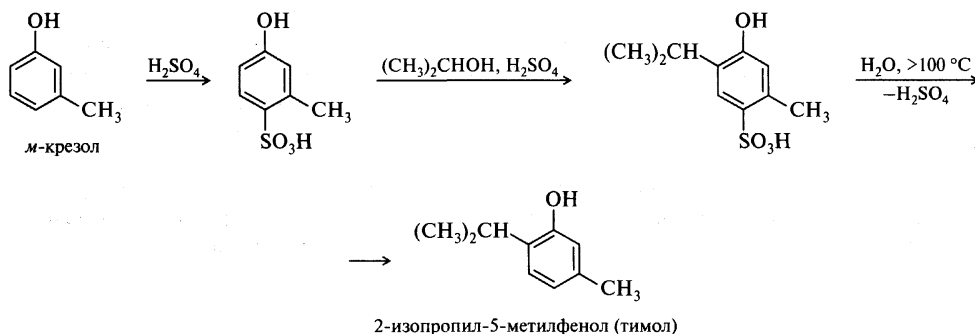
До сих пор употребляемое для π -комплексов название «пикраты» не совсем удачно, поскольку они не являются солями пикриновой кислоты, а представляют собой молекулярные комплексы с переносом заряда, в которых компоненты связаны друг с другом за счет донорно-акцепторного взаимодействия.

Пикраты аминов и углеводов используют также для спектрофотометрического микроопределения молекулярной массы по величине поглощения при длине волны 380 нм.

При нитровании нафтолов азотной кислотой наблюдается почти полное окисление, поэтому для получения моонитронафтолов используют непрямые методы. Например, моонитронафтолы можно синтезировать окислением соответствующих нитрознафтолов (см. ниже «Нитрозирование»):



С-Алкилирование. Алкилирование фенолов в условиях реакции Фриделя—Крафтса (см. 12.4.2) затруднено тем, что кислоты Льюиса образуют с неподеленной парой электронов кислорода нереакционноспособный донорно-акцепторный комплекс. Однако фенолы могут быть алкилированы спиртами и алкенами в присутствии серной или фосфорной кислоты. Как и арены, они при этом легко подвергаются полиалкилированию, что приводит к образованию смеси моно-, ди- и триалкилфенолов. Избежать полиалкилирования можно введением электроноакцепторной сульфогруппы, которая затем будет удалена из продукта алкилирования. Такой подход реализуется в способе получения антисептика тимола из *m*-крезола:



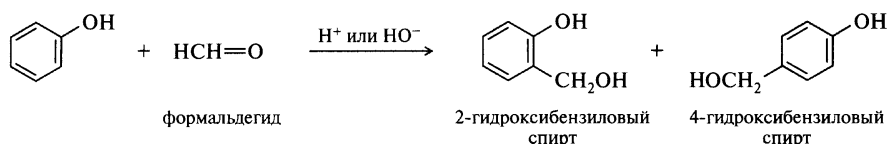
Антиоксиданты. 2,4,6-Триалкилфенолы, особенно с третичными алкильными группами, являются антиоксидантами. Они предотвращают окислительные процессы путем связывания свободных радикалов, вызывающих рост цепи в цепных реакциях. Сами же анти-

оксиданты превращаются в стабильные и малоактивные свободные радикалы, которые существуют длительное время за счет рассредоточения неспаренного электрона по всей ароматической системе и стерических препятствий рекомбинации:



Такие соединения еще называют «ловушками радикалов».

Гидроксиметилирование. Фенолы способны взаимодействовать с формальдегидом в кислой или щелочной среде с образованием гидроксibenзиловых спиртов. Эта реакция, по сути, также относится к C-алкилированию, только группой, вводимой в бензольное кольцо, является гидроксиметильная группа —CH₂OH:



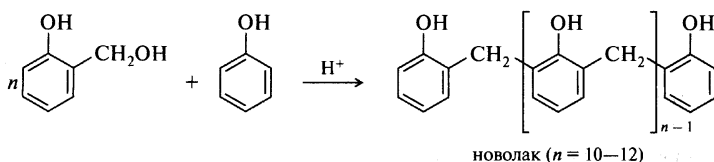
При щелочном катализе превращение фенола в феноксид-ион повышает нуклеофильность субстрата. Кислотный катализатор активирует реагент, превращая его в более активный электрофил:



Взаимодействие фенолов с формальдегидом лежит в основе получения фенолоформальдегидных смол.

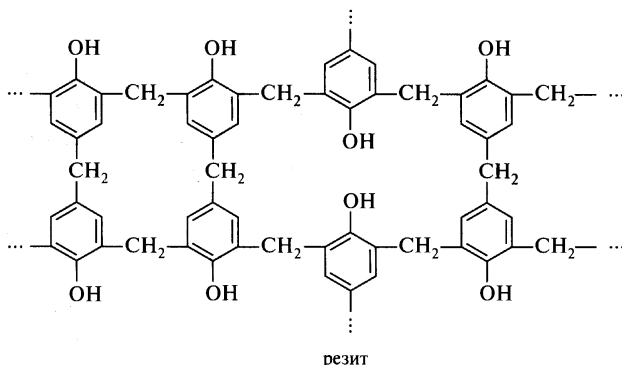
Фенолоформальдегидные смолы. Еще в конце XIX в. было обнаружено, что при взаимодействии фенола с формальдегидом образуются смолообразные высокомолекулярные продукты. Впоследствии они получили название фенолоформальдегидных смол, или **бакелитов** (по имени Л. Х. Бакеланда, получившего их в 1908 г.). Структура этих соединений в значительной степени зависит от применяемого катализатора (кислоты или основания) и соотношения реагентов. Первичные продукты реакции — гидроксibenзиловые спирты — устойчивы только в щелочной среде и при низкой температуре. В нейтральной и тем более кислой средах они легко взаимодействуют между собой, образуя продукты поликонденсации.

Механизм образования фенолоформальдегидных смол весьма сложен и будет представлен схематически. В кислой среде при небольшом избытке фенола образуются **новолаки** — низкомолекулярные смолы, не содержащие гидроксиметильных групп в бензольном кольце:



При взаимодействии фенола и формальдегида, взятых в количествах, близких к эквивалентным, или при избытке формальдегида образуется продукт поликонденсации — **резол**. По структуре резол напоминает новолак, однако некоторые из его бензольных колец содержат группы $-\text{CH}_2\text{OH}$. Резолы с небольшой молекулярной массой (800—1000) растворимы в спирте, ацетоне и других растворителях. Такие растворы используются в качестве клеев (например, клеи БФ-2, БФ-6), лаков, герметиков.

Химической особенностью резолов является возможность дальнейшей поликонденсации за счет алкилирования гидроксиметильными группами бензольных колец другой полимерной цепи. Такое «сшивание» цепей метиленовыми группами происходит при нагревании до 130—150 °С и приводит к образованию сетчатой структуры фенолоформальдегидной смолы, называемой **резитом**:

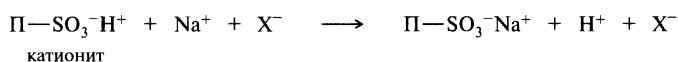


Резит представляет собой нерастворимый химически инертный полимер, обладающий высокой твердостью и прочностью вплоть до температуры 250—280 °С, выше которой он постепенно разлагается, не размягчаясь. Формование изделий из резита проводят обычно в процессе его получения, предварительно смешивая расплавленную резольную смолу с наполнителем (сажа, древесная мука, асбест и другие волокнистые материалы, включая стекловолокно). В результате прессования при повышенной температуре происходит превращение резольной смолы в резит.

Фенолоформальдегидные смолы относятся к дешевым полимерам и применяются для изготовления различных деталей во многих областях техники.

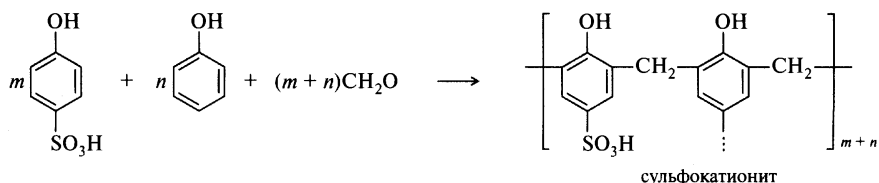
Иониты. Ионитами, или ионообменными смолами, называют высокомолекулярные соединения (чаще всего синтетические — полистирольные, фенолоформальдегидные и др.), содержащие ионогенные группы, способные обменивать свой катион или анион на соответствующий ион, находящийся в растворе. Одно из основных требований, предъявляемых к ионитам, — нерастворимость в воде и органических средах.

По типу ионогенных групп иониты подразделяются на **катиониты** — нерастворимые кислоты или их соли, обменивающие катионы, и **аниониты** — нерастворимые основания, способные обменивать анионы. Катиониты содержат кислотные функции — сульфо-, карбокси- и реже меркаптогруппы, в которых подвижный атом водорода может замещаться на ион металла. В наиболее распространенных анионитах ионогенными являются аммониевые группы различной степени замещения типа $-\text{NR}_3^+$, противоионы которых могут обмениваться на другие анионы. Процесс ионного обмена можно представить в следующем общем виде:



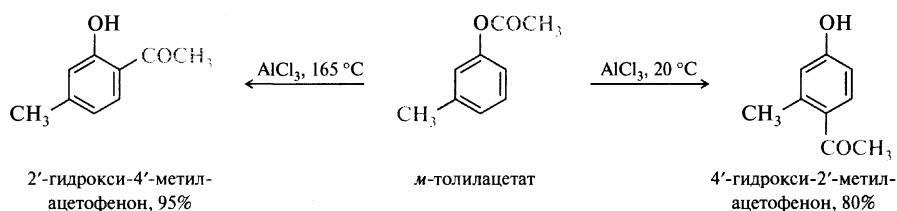
где П — полимерная матрица ионита; X^- — анион кислоты.

Катиониты на основе фенолоформальдегидных смол получают в результате совместной поликонденсации формальдегида, фенола и *n*-гидроксibenзолсульфоновой кислоты (как в приведенной ниже схеме) или иных фенолосоединений:

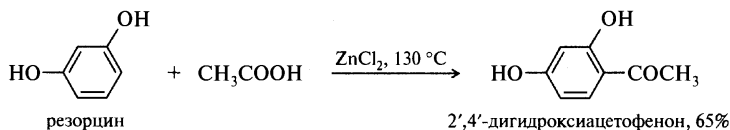


Более распространенным методом получения ионообменных смол является химическая модификация уже готового полимера путем введения в его структуру ионогенных группировок (см. 11.5).

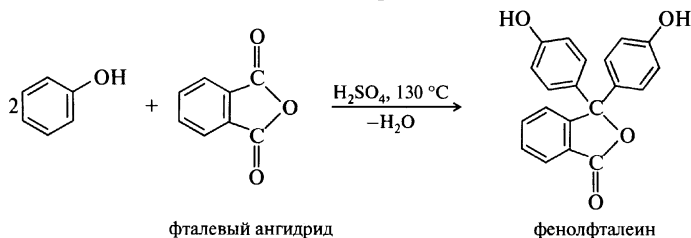
С-Ацилирование. Ацилирование фенолов хлорангидридами или ангидридами карбоновых кислот по Фриделю—Крафтсу нередко осложняется образованием нерастворимых фенолятов алюминия ArO—AlCl_2 . Поэтому на практике используют не прямое ацилирование, называемое **перегруппировкой Фриса** (1908). Она заключается в миграции ацильной группы сложных эфиров фенолов при их взаимодействии с хлоридом алюминия (а также других кислот Льюиса) в соотношении 1 : 1. Наиболее легко перегруппировываются сложные эфиры низших алифатических кислот. Ацильная группа мигрирует обычно в *орто*- и *пара*-положения к фенольному гидроксилу, приводя к смеси продуктов. Однако известны случаи избирательно протекающих реакций:



Для многоатомных фенолов, кроме перегруппировки Фриса, возможно и прямое действие ацилирующих агентов — карбоновых кислот или их ангидридов в присутствии кислот Льюиса:

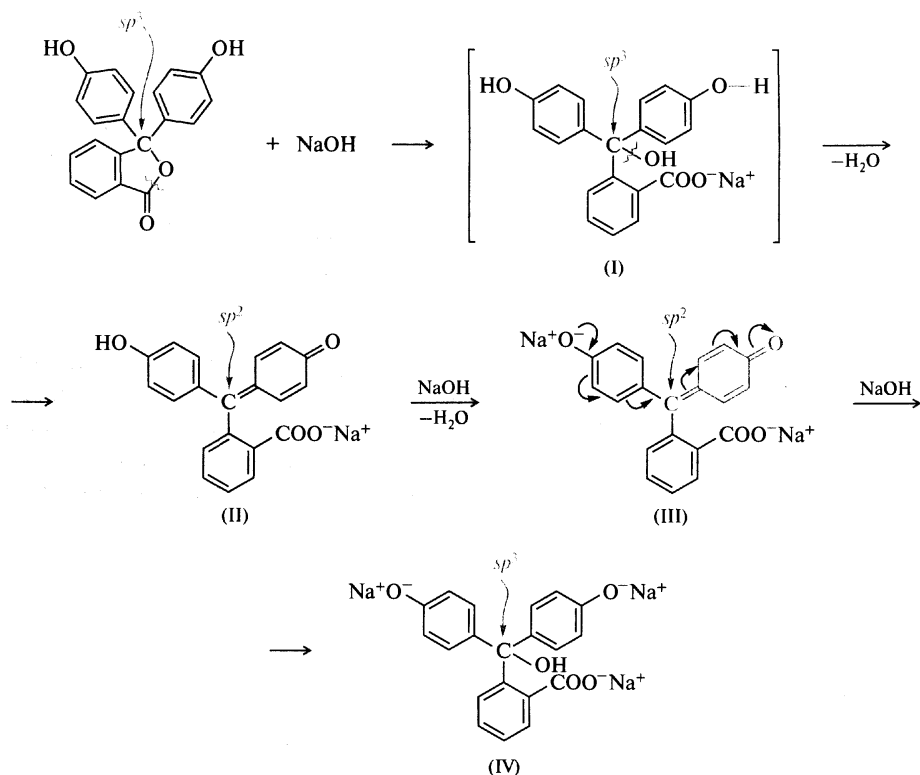


Частным случаем ацилирования по Фриделю—Крафтсу является конденсация фенола с фталевым ангидридом. Реакция протекает при нагревании с кислотным катализатором (концентрированная серная кислота или хлорид цинка) и приводит к образованию **фенолфталейна**:



Фенолфталеин применяется в химии как кислотно-основный индикатор, в медицине — как слабительное средство (пурген).

Использование фенолфталеина в качестве индикатора основано на его взаимодействии с разбавленными растворами щелочей ($\text{pH} > 8,5$) с образованием окрашенного дианиона хиноидной структуры (III), процесс возникновения которого можно представить следующим образом:



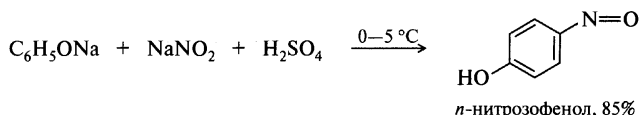
Под действием щелочи в бесцветном фенолфталеине происходит размыкание (гидролиз) γ -лактонного кольца, и возникший бесцветный спирт (I) самопроизвольно отщепляет молекулу воды с образованием мононатриевой соли (II) желтого цвета. Дальнейшее взаимодействие со щелочью приводит к образованию динатриевой соли (III) и к углублению окраски до малиновой, что обусловлено удлинением цепи сопряжения (хиноидный фрагмент выделен цветом).

В сильнощелочной среде ($\text{pH} > 10$) наблюдается обесцвечивание раствора в результате перехода динатриевой соли (III) в тринатриевую соль (IV), в которой кольца не сопряжены между собой.

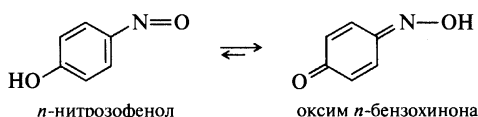
Нитрозирование. Нитрозированием называют реакцию введения нитрозогруппы $-\text{N}=\text{O}$ в молекулу органического соединения. В ряду ароматических соединений нитрозирование представляет собой реакцию электрофильного замещения, где в качестве электрофильного реагента выступает азотистая кислота, являющаяся источником очень слабой электрофильной частицы — нитрозил-катиона $\text{N}^+=\text{O}$. Взаимодействовать с таким слабым электрофилом способны только производные аренов с сильными электронодонорными за-

местителями, к числу которых относятся фенолы. Нитрозирование протекает обычно в *пара*-положение к OH-группе.

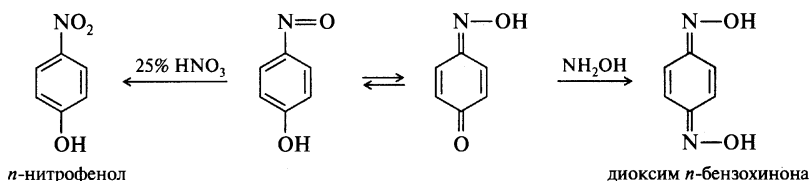
Реакцию проводят, как правило, не с самими фенолами, а с растворимыми фенолятами. Нитрозил-катион генерируется при действии на нитриты сильными кислотами:



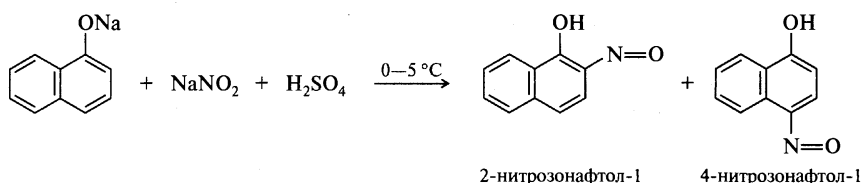
п-Нитрозофенол в растворе существует в таутомерном равновесии с оксимом *п*-бензохинона, причем равновесие сильно смещено в сторону оксимной формы (80%):



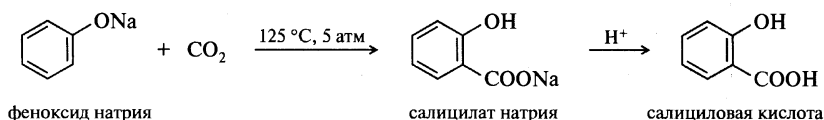
О наличии таутомерного равновесия также свидетельствует двойственная реакционная способность *п*-нитрозофенола. Окисление его азотной кислотой является хорошим способом получения *п*-нитрофенола без примеси *орто*-изомера. Другая реакция — взаимодействие с гидроксиламином NH_2OH — подтверждает наличие карбонильной группы в одной из таутомерных форм:



Легко протекает и нитрозирование нафтолов. Из β -нафтола с высоким выходом (88%) получается 1-нитрозонафтол-2, а из α -нафтола образуется смесь равных количеств 2-нитрозо- и 4-нитрозонафтолов-1:

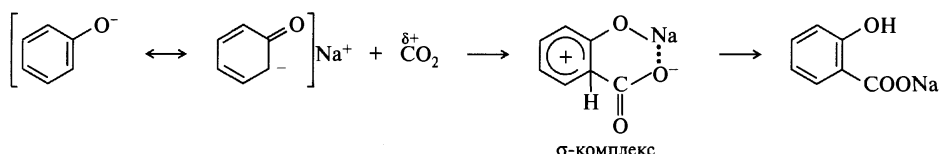


Карбоксилирование. При действии диоксида углерода на твердые феноксиды щелочных металлов образуются фенолокислоты:



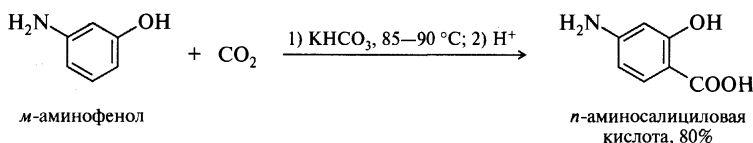
Эта реакция, называемая реакцией Кольбе—Шмитта (1860), является основным способом получения салициловой (2-гидроксibenзойной) кислоты.

Механизм реакции Кольбе—Шмитта. Реакция протекает по механизму электрофильного замещения. Согласно принципу ЖМКО, слабый электрофил — диоксид углерода, являющийся мягкой кислотой, взаимодействует с мягким основным центром амбидентного феноксид-иона, находящимся в *орто*-положении. В результате образуется σ -комплекс, стабилизированный в виде хелата с участием иона натрия. Этот σ -комплекс обычным путем (отщепление протона и возврат к ароматической системе) превращается в салицилат:

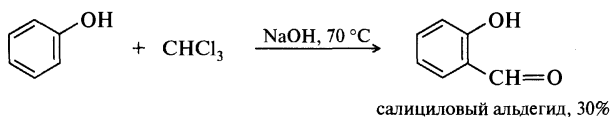


При использовании феноксида калия реакция протекает при более высокой температуре (250—360 °С) и приводит к образованию 4-гидроксibenзойной кислоты. В этом случае более стабильным является σ -комплекс, возникающий при атаке *пара*-положения, поскольку тенденция к образованию хелата уменьшается с увеличением ионного радиуса катиона.

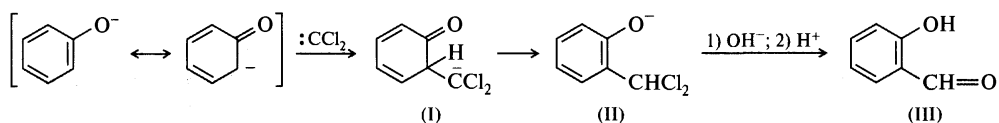
В реакции Кольбе—Шмитта в роли ароматических субстратов используют также фенолы с сильными электродонорными заместителями (*м*-аминофенол, резорцин, гидрохинон), благодаря чему реакция осуществляется в более мягких условиях:



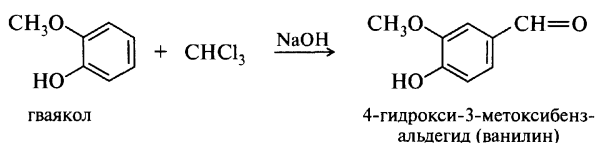
Формилирование. При нагревании фенолов с хлороформом в водном или спиртовом растворе щелочи образуются ароматические гидроксиальдегиды. В этом превращении, называемом реакцией Раймера—Тимана (1876), с высокой степенью региоселективности получают *орто*-изомеры. Несмотря на невысокие выходы (редко выше 50%), этот синтез применяется довольно широко, так как является прямым методом введения альдегидной группы в кольцо фенолов. Из самого фенола образуется салициловый альдегид:



Механизм реакции Раймера—Тимана. Электрофильным реагентом в этой реакции является синглетный дихлорокарбен :CCl₂, образующийся при действии щелочи на хлороформ (см. 7.3). В результате электрофильной атаки феноксид-иона дихлорокарбеном возникает σ -комплекс (I), стабилизация которого происходит путем межмолекулярных переносов протона с участием растворителя. Образовавшийся дихлорид (II) в результате гидролиза с последующим подкислением превращается в альдегид (III).



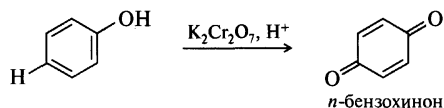
Формилирование по Раймеру—Тиману двухатомных фенолов и их моноалкиловых эфиров является важным способом получения ароматических гидроксиальдегидов, например ванилина:



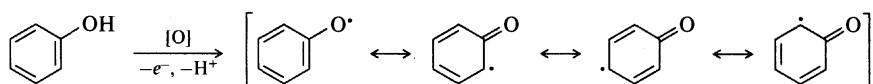
15.4.5. Окисление

Фенолы, имеющие по сравнению с аренами повышенную электронную плотность в кольце, окисляются довольно легко. Фенол уже при стоянии на воздухе приобретает розовую или красную окраску, обусловленную наличием продуктов окисления.

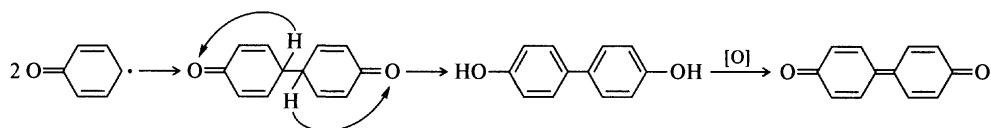
Окисление фенола сильными окислителями (триоксидом хрома, хромовой смесью и др.) приводит к образованию, наряду с другими продуктами, *n*-бензохинона:



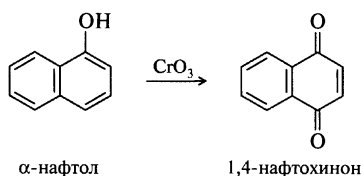
Реакции окисления фенолов протекают сложно, многоступенчато, и конечный результат определяется имеющимися в кольце заместителями и силой окислителя. Начальная же стадия заключается в образовании фенокисильного радикала, стабилизированного за счет резонансной мезомерии:



Фенокисильный радикал затем подвергается дальнейшим превращениям и окисляется в *n*-бензохинон. Димеризация этого, называемая окислительным сочетанием, приводит к образованию окрашенных дихиноидных соединений:

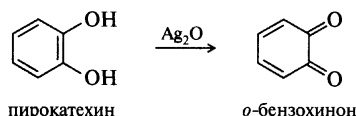


Нафтолы окисляются легче фенолов. α -Нафтол при действии триоксида хрома превращается в 1,4-нафтохинон:

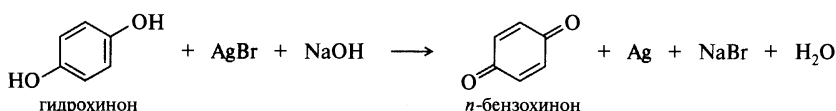


Многоатомные фенолы с *орто*- или *пара*-положением гидроксильных групп окисляются еще легче одноатомных, т. е. они являются более сильными

восстановителями, чем одноатомные фенолы. При этом образуются соответственно *o*- или *n*-бензохиноны:



Благодаря восстанавливающим свойствам гидрохинон используют как антиоксидант и ингибитор полимеризации, а также в процессе фотографического проявления, например:

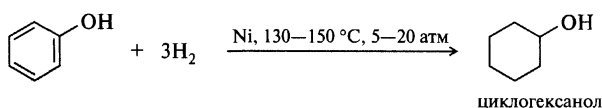


Наиболее сильными восстанавливающими свойствами обладают трехатомные фенолы, легко окисляющиеся кислородом воздуха, особенно в щелочной среде. Так, щелочной раствор пирогаллола применяют в газовом анализе для поглощения кислорода. Пирогаллол при этом окисляется с разрушением ароматического кольца.

Легкую окисляемость фенольных соединений необходимо учитывать при работе с лекарственными средствами, содержащими в молекуле фенольные фрагменты.

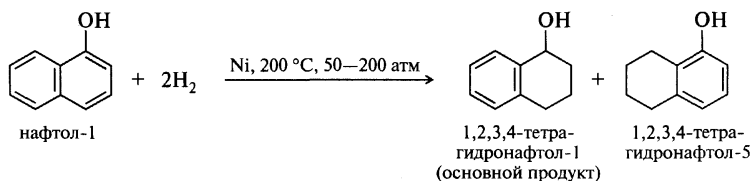
15.4.6. Восстановление

Фенол может быть восстановлен каталитически с образованием циклогексанола, являющегося исходным сырьем в производстве капролактама:



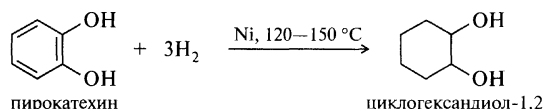
Гидрированием соответствующих фенолов синтезируют широкий круг замещенных циклогексанолов.

Нафтолы при частичном гидрировании образуют смеси тетрагидронафталинов (тетралинов), гидроксированных по бензольному или циклогексановому кольцу с преобладанием последних:



По соотношению продуктов гидрирования нафтолов можно судить о том, что электронодонорные заместители, в частности ОН-группа, облегчают гидрирование ароматического кольца. Электроноакцепторные заместители действуют в противоположном направлении.

Гидрирование многоатомных фенолов над никелем Ренея приводит к образованию соответствующих циклических полиолов:



15.5. Отдельные представители

Фенол $\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$ — бесцветные кристаллы, розовеющие на воздухе. Впервые был выделен из каменноугольной смолы. Применяется в производстве фенолоформальдегидных смол, капролактама, пикриновой кислоты, разнообразных красителей, пестицидов, лекарственных средств (салициловой кислоты и ее производных).

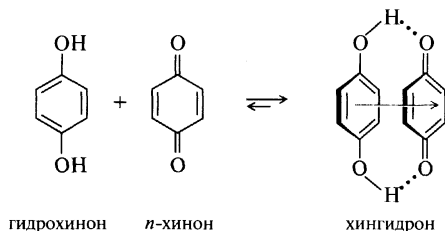
Фенол обладает антисептическим действием и применяется в виде 3—5%-х растворов для дезинфекции предметов домашнего и больничного обихода. Однако его применение в медицине (и только как наружного средства) ограничено в связи с токсичностью.

С раствором хлорида железа(III) фенол дает красно-фиолетовое окрашивание, обусловленное ионом $\text{C}_6\text{H}_5\text{OFe}^{2+}$.

Пирокатехин (1,2-дигидроксibenзол) и некоторые его производные обнаружены в растениях и могут быть выделены из них. Монометилловый эфир пирокатехина (гваякол) и диметилловый эфир (вератрол) применяются в производстве лекарственных средств и душистых веществ. Исходя из пирокатехина, был получен первый синтетический гормон — **адреналин**.

Пирокатехин и его изомер гидрохинон являются сильными восстановителями и применяются в фотографии как проявители. С хлоридом железа(III) пирокатехин дает зеленое окрашивание.

Гидрохинон (1,4-дигидроксibenзол) — наиболее легко окисляемый из двухатомных фенолов. С хлоридом железа(III) образует темно-зеленые кристаллы **хингидрона**, представляющего собой устойчивый комплекс с переносом заряда от электронодонорного кольца гидрохинона к электронодефицитному кольцу *п*-хинона:

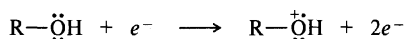


15.6. Спектральная идентификация спиртов и фенолов

В этом разделе рассматривается идентификация двух классов органических соединений — спиртов и фенолов.

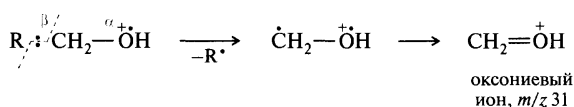
Масс-спектрометрия. Молекулярные ионы спиртов образуются под действием электронного удара в результате потери одного электрона из неподе-

ленной пары электронов атома кислорода, на котором в основном и локализован катион-радикальный центр:

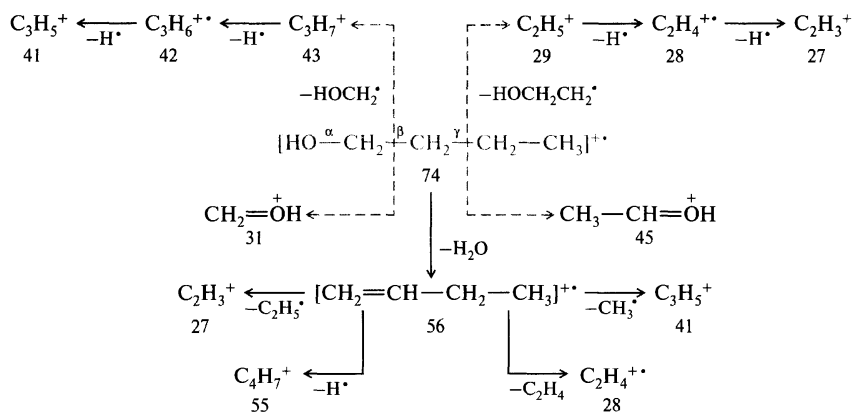


Интенсивность пика молекулярного иона M^+ первичных и вторичных низших одноатомных спиртов (C_1-C_4) невелика, а у третичных и любых высших спиртов этот пик совсем отсутствует.

Результатом локализации заряда на атоме кислорода в ионе M^+ является простое расщепление связей $C-O$ в углеводородном радикале. Из них наиболее предпочтительным является разрыв связи $\beta-C-O$ (β -разрыв) с образованием устойчивого четноэлектронного оксониевого иона, стабилизированного перекрыванием p -орбиталей атомов углерода и кислорода:



Для первичных спиртов характеристичен пик $CH_2=\overset{+}{O}H$ с m/z 31, для вторичных — $R-C=\overset{+}{O}H$, для третичных — $RR'C=\overset{+}{O}H$. При наличии нескольких связей $\beta-C-O$ отщепляется наиболее устойчивый углеводородный радикал. В качестве примера ниже показана фрагментация молекулярного иона бутанола-1 (под ионами на схеме приведены значения m/z), а также масс-спектр этого спирта (рис. 15.1).



Наряду с β -разрывом происходят менее вероятные γ -, δ - и т. д. расщепления связей $C-C$ в молекулярном ионе спиртов, в результате чего образуется спиртовая серия оксониевых ионов и часто превосходящие их по интенсивности серии углеводородных ионов состава $[C_nH_{2n+1}]^+$, $[C_nH_{2n}]^+$ и $[C_nH_{2n-1}]^+$. Спиртовая серия ионов для первичных спиртов описывается общей формулой $31 + 14n$, где n — число метиленовых групп.

Другим важным процессом фрагментации молекулярного иона является дегидратация. Пик иона $[M - H_2O]^+$ наиболее интенсивен у первичных спиртов. Кроме того, в случае вторичных и третичных спиртов часто наблюдается

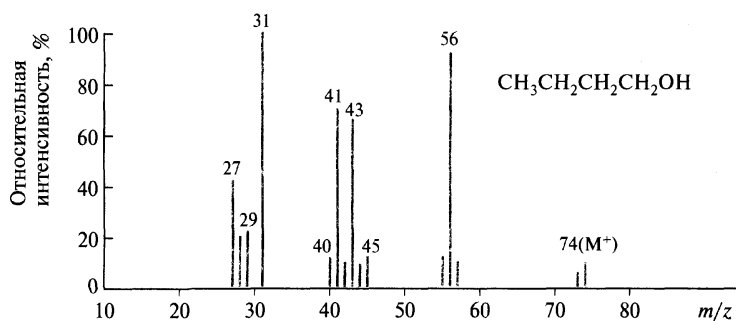
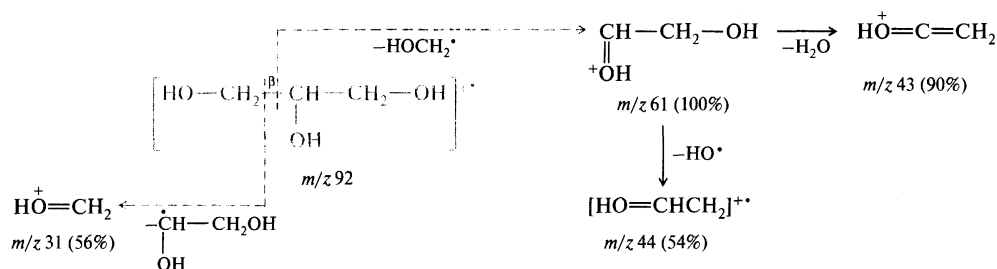


Рис. 15.1. Масс-спектр бутанола-1

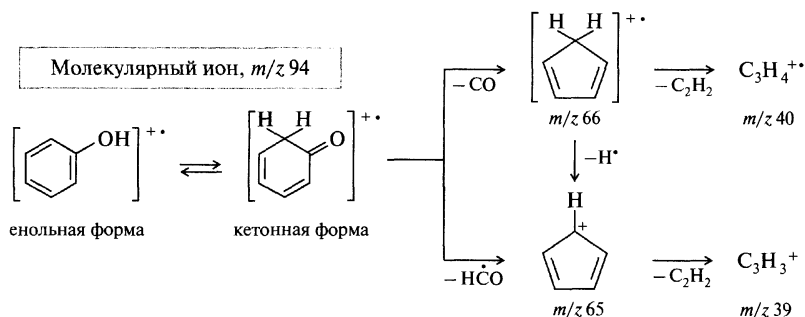
выброс из иона M^+ гидроксильной группы в виде радикала. Поскольку спирты имеют тенденцию подвергаться термической дегидратации, для получения масс-спектров используют их летучие производные, чаще всего триметилсилиловые эфиры $(CH_3)_3SiOR$.

Особенностью масс-спектров диолов и триолов является очень низкая интенсивность пиков иона M^+ или их полное отсутствие. Общие направления фрагментации, показанные ниже на примере глицерина, подобны одноатомным спиртам (в скобках даны относительные интенсивности пиков):



Наиболее интенсивные пики в масс-спектре обусловлены β -распадом, дегидратацией иона M^+ (за исключением *виц*-диолов) и осколочных ионов, а также отщеплением гидроксильной группы в виде радикала.

Масс-спектры одноатомных и двухатомных фенолов характеризуются интенсивным пиком иона M^+ , который под действием электронного удара предварительно изомеризуется в кетонную форму, как показано на примере фенола:



Пик иона $[M - 1]^+$ незначителен, а ион $[M - H_2O]^+$ регистрируется только в масс-спектре пирокатехина. Наиболее характеристическим направлением распада является элиминирование CO и радикала $\dot{H}C=O$ из молекулярного иона. Дальнейший распад осколочных ионов, как и у аренов, происходит с выбросом молекулы ацетилена.

Распад алкилфенолов начинается с типичного для алкиларенов бензильного направления, и лишь в дальнейшем протекает характерный для фенолов процесс фрагментации ($-CO$, $-H\dot{C}=O$). Алкилфенолы с заместителями, имеющими три и более атомов углерода, могут претерпевать или бензильный разрыв, или перегруппировку Мак-Лафферти. Направление распада зависит от взаимного расположения алкильной и гидроксильной групп: для *орто*- и *пара*-алкилфенолов основным является бензильный разрыв (пики с m/z 107), а для *мета*-изомеров — перегруппировка Мак-Лафферти (пики с m/z 108).

ИК-спектроскопия. В ИК-спектрах спиртов и фенолов характеристическими являются полосы валентных и деформационных колебаний связи O—H и валентных колебаний связи C—O.

Полоса валентных колебаний группы OH спиртов и фенолов проявляется в одной и той же области спектра. Положение и форма этой полосы зависят от степени ассоциации, обусловленной наличием водородной связи. Свободная (неассоциированная) гидроксильная группа наблюдается в газовой фазе и в разбавленных растворах в неполярных растворителях в виде интенсивной узкой полосы в области $3650\text{--}3580\text{ см}^{-1}$.

При снятии ИК-спектров веществ в виде концентрированных растворов, жидких пленок, расплавов, суспензий в вазелиновом масле или таблеток с KBr валентное колебание гидроксильной группы проявляется в виде широкой полосы переменной интенсивности при более низких частотах ($3200\text{--}3550\text{ см}^{-1}$) (рис. 15.2 и 15.3). Это обусловлено образованием межмолекулярных водородных связей между OH-группами. При разбавлении положение полосы меняется. В той же области находится и уширенная полоса валентных колебаний

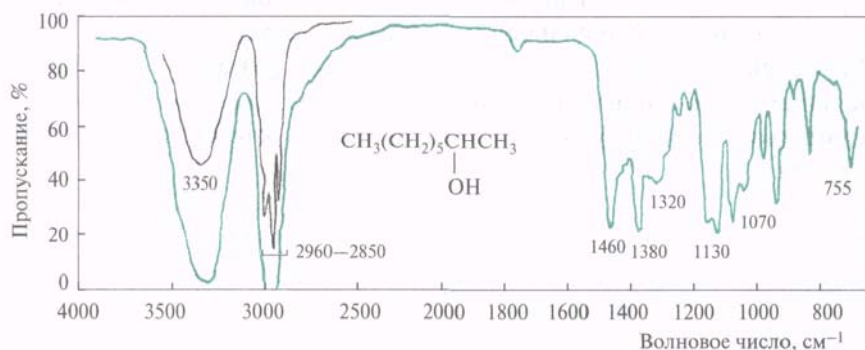


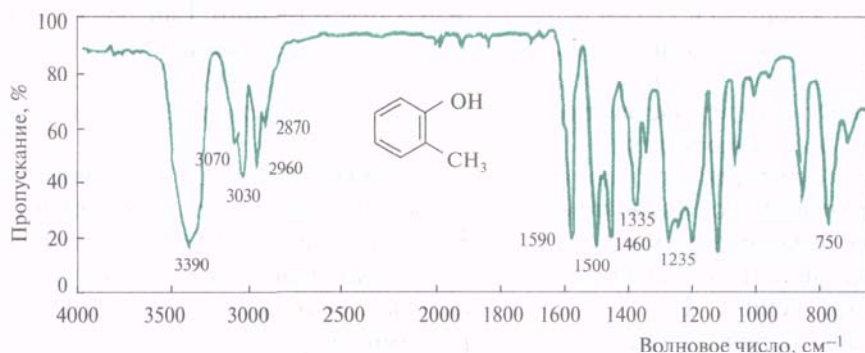
Рис. 15.2. ИК-спектр октанола-2 (жидкая пленка разной толщины):

валентные колебания: ν_{O-H} , связанной межмолекулярной водородной связью, 3350 см^{-1} ;

ν_{C-H} 2960, 2920 и 2850 см^{-1} ; ν_{C-O} 1130 и 1070 см^{-1} ;

деформационные колебания: δ_{C-H} 1460 и 1380 см^{-1} ; δ_{O-H} 1320 см^{-1} ;

δ_{C-H} (маятниковые) 755 см^{-1}

Рис. 15.3. ИК-спектр *o*-крезола (расплав):

валентные колебания: $\nu_{\text{O-H}}$, связанной межмолекулярной водородной связью, 3390 см^{-1} ;
 $\nu_{\text{ар-Н}}$ 3070 и 3030 см^{-1} ; $\nu_{\text{C-H}}$ 2960 и 2870 см^{-1} ; $\nu_{\text{ар-C-ар}}$ 1590 , 1500 и 1460 см^{-1} ;
 деформационные колебания: $\delta_{\text{C-H}}$ 1335 см^{-1} ; $\delta_{\text{O-H}}$ 1235 см^{-1} ; $\delta_{\text{ар-Н}}$ 750 см^{-1}

ОН-группы, связанной внутримолекулярной водородной связью, но положение этой полосы не меняется при разбавлении.

Положение сильных полос валентных колебаний связи С—О спиртов и фенолов, наблюдаемых в области $1050\text{—}1200 \text{ см}^{-1}$, различно. Это позволяет отличить первичные, вторичные и третичные спирты друг от друга и от фенолов.

Полосы плоскостных деформационных колебаний О—Н, находящиеся в области $1420\text{—}1260 \text{ см}^{-1}$, часто маскируются полосами других групп и для идентификации спиртов и фенолов имеют несколько меньшее значение.

Спектроскопия ПМР. Резонансный сигнал протонов ОН-группы спиртов и фенолов в результате образования межмолекулярных водородных связей и отсутствия спин-спинового взаимодействия из-за быстрого химического обмена наблюдается в виде уширенного синглета. Положение синглета (химический сдвиг) сильно зависит от температуры, концентрации раствора и природы растворителя. Химический сдвиг протонов ОН-группы находится в довольно широком диапазоне ($0,5\text{—}4,5$ м. д. для спиртов, $4,0\text{—}7,5$ м. д. для фенолов), что затрудняет их отнесение. Существуют некоторые стандартные приемы распознавания, например, разбавление несвязывающим растворителем сдвигает сигнал протона ОН-группы в сторону сильного поля, а в результате дейтериевого обмена с D_2O происходит исчезновение сигнала протона.

Протоны бензольного кольца фенолов неэквивалентны и подвергаются расщеплению, вследствие чего они обнаруживаются в виде сложного мультиплета с химическим сдвигом в области $6,6\text{—}8,0$ м. д. (см. также 12.6).

Электронная спектроскопия. Спирты не поглощают свет в ближней УФ-области, так как характерный для них $n \rightarrow \sigma^*$ -переход наблюдается при длинах волн, меньших 200 нм .

В спектрах фенолов наличие гидроксильной группы приводит к значительным изменениям по сравнению со спектром бензола. В результате сопряжения ароматического кольца с ОН-группой наблюдается заметное bathochromное смещение (примерно на 15 нм) всех полос поглощения и увеличение их интенсивности, при этом тонкая структура «бензольной полосы» (см. 12.6), как правило, сохраняется. Так, максимумы поглощения этих полос у фенола

находятся при 210 и 270 нм (ϵ 6200 и 1450 соответственно). Еще больший bathochromный сдвиг и увеличение интенсивности полос поглощения в спектре фенола отмечается в щелочной среде: $\lambda_{\max}$ 235 и 287 нм (ϵ 9400 и 2600 соответственно). Это свидетельствует о большем вкладе в сопряжение анионного атома кислорода феноксид-иона.

В спектре фенолов, как и других производных бензола с сопряженными заместителями, возможно появление полос, обусловленных электронным переходом с вкладом внутримолекулярного переноса заряда (ВПЗ). Эта полоса, например, вносит существенный вклад в коротковолновое поглощение (210 нм) в спектре фенола. Для производных фенола с сильными электроакцепторными группами полосы ВПЗ становятся доминирующими и определяют характер УФ-спектра. Так, в спектре *n*-нитрофенола направление переноса электронной плотности от донора (ОН-группа) к акцептору (группа NO₂) совпадает с общим направлением переноса и проявляется в виде одной интенсивной полосы с $\lambda_{\max}$ 295 нм (ϵ 11300), называемой *пара*-полосой. Более сложная картина наблюдается в спектрах *о*- и *м*-нитрофенолов, где направление переноса заряда от донора к кольцу и от кольца к акцептору не совпадает с общим направлением переноса заряда.

В целом электронная спектроскопия является достаточно мощным инструментом исследования фенольных соединений.

Глава 16

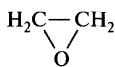
ПРОСТЫЕ ЭФИРЫ

16.1. Общая характеристика

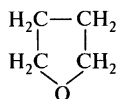
Простыми эфирами называются соединения общей формулы R—O—R', в которых функциональная оксигруппа —O— связана с углеводородными радикалами.

Простые эфиры подразделяют на соединения алифатического, ароматического и смешанного алифатическо-ароматического рядов (табл. 16.1). Диалкиловые и диариловые эфиры, в свою очередь, делятся на симметричные эфиры, у которых радикалы R и R' в общей формуле одинаковы (в табл. 16.1 приведены именно такие), и несимметричные — с различными радикалами, например бутилвиниловый эфир CH₃(CH₂)₃OCH=CH₂.

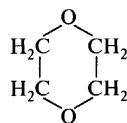
Известны циклические эфиры, в которых радикалы R и R' образуют один двухвалентный радикал, например, этилен —CH₂CH₂— в этиленоксиде или тетраметилен —(CH₂)₄— в тетрагидрофуране. Существуют также ди- и полиэфиры, в циклической или ациклической структуре которых содержатся две и более оксигруппы, как в 1,4-диоксане, глиме или краун-эфирах (см. 16.4.1).



оксиран (этиленоксид)

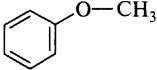
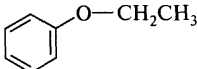
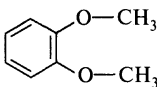
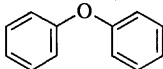


оксолан (тетрагидрофуран)



1,4-диоксан

Таблица 16.1. Физические свойства некоторых простых эфиров

Название	Формула	Т. пл., °С	Т. кип., °С	$pK_{\text{BH}^+}^*$
Алифатические				
Диметилвый эфир	$\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_3$	-138	-25	-3,8
Диэтиловый эфир	$\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$	-116	35	-3,6
Диизопропиловый эфир	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	-86	69	-4,3
Дибутиловый эфир	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	-95	142	-5,4
Диаллиловый эфир	$(\text{CH}_2=\text{CHCH}_2)_2\text{O}$		94	
Дивиниловый эфир	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}_2$	-101	39	
1,2-Диметоксизтан (глим)	$\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$	-58	85	-3,3
Алкилароматические				
Анизол		-37,5	154	-6,5
Фенетол		-33	172	-6,4
Вератрол		22,5	206,5	
Ароматические				
Дифениловый эфир		28	259	
Циклические				
Осиран (этиленоксид)		-112	11	
Оксолан (тетрагидрофуран)		-108	66	-2,1
1,4-Диоксан		11	101	-3,2

* Для растворов в разбавленной серной кислоте.

Номенклатура простых эфиров была описана ранее (см. 1.3.5). Циклические эфиры называют обычно как гетероциклические соединения (см. 1.1); принципы номенклатуры этих соединений в гл. 1 не рассматривались, поэтому укажем здесь, что насыщенные кислородсодержащие гетероциклы называются **оксиран** (трехчленный), **оксолан** (пятичленный), **оксан** и **диоксан** (шести-членные с 1 или 2 атомами кислорода соответственно). Оксолан чаще называют тетрагидрофураном как производное ненасыщенного аналога — фурана. Для оксирана прочно сохраняется неноменклатурное название «этиленоксид».

Оксираны часто называют эпоксидами, хотя надо помнить, что префикс **эпокси-** означает атом кислорода, связанный с двумя любыми атомами углерода в циклической системе (необязательно соседними).

16.2. Физические свойства

Простые эфиры, как правило, представляют собой бесцветные жидкости с характерным приятным запахом. Из-за неспособности простых эфиров образовывать между собой водородные связи их температуры кипения близки к температурам кипения соответствующих алканов с такой же молекулярной массой, но значительно ниже температур кипения изомерных спиртов и фенолов (см. табл. 16.1). Только диарилловые эфиры являются твердыми веществами.

Простые эфиры легче воды и плохо в ней растворимы. Диэтиловый эфир частично растворим (7,5 г на 100 мл воды) за счет образования водородных связей с молекулами воды. В простых эфирах растворяются многие органические соединения и не растворяются неорганические; благодаря этому эфиры часто используются как экстрагенты различных органических веществ из водных растворов.

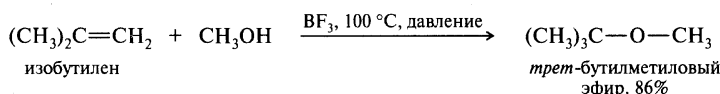
16.3. Способы получения

Многочисленные способы получения простых эфиров можно объединить в несколько типов:

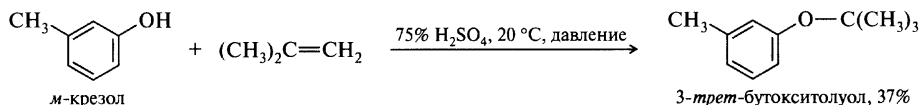
- присоединение спиртов или фенолов к ненасыщенным углеводородам;
- замещение атома водорода в ОН-группе спиртов или фенолов на другой углеводородный радикал;
- замещение ОН-группы в спиртах (но не в фенолах) на группу —OR.

Некоторые способы образования простых эфиров были рассмотрены в предыдущих главах и здесь будут только упомянуты.

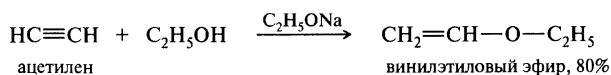
Присоединение спиртов и фенолов к алкенам. Катализируемое кислотами присоединение спиртов к алкенам во многом подобно реакции гидратации алкенов (см. 8.4.1), в том числе и по механизму. Присоединение протекает по правилу Марковникова по механизму электрофильного присоединения (A_E), например:



Фенолы присоединяются труднее спиртов вследствие их более низкой нуклеофильности. Побочно может алкилироваться бензольное кольцо.



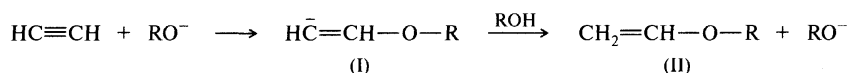
Присоединение спиртов и фенолов к алкинам. Спирты присоединяются к ацетилену в присутствии алкоксидов и гидроксидов щелочных металлов с образованием виниловых эфиров:



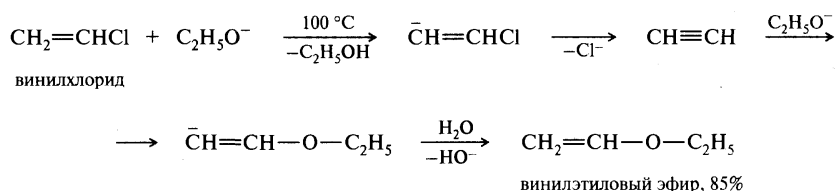
Реакция протекает в достаточно жестких условиях — при температуре 130—160 °С и давлении 5—15 атм. Несколько труднее (при 180 °С) при-

соединяются к ацетилену и фенолы, образуя арилвиниловые эфиры $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{O}-\text{Ar}$.

Эти реакции представляют пример нуклеофильного присоединения к кратной связи. Механизм реакции включает атаку тройной связи алкоксид-ионом, являющимся сильным нуклеофилом, что приводит к образованию карбаниона (I). Последний атакует молекулу спирта и превращается в виниловый эфир (II), регенерируя при этом катализатор — алкоксид-ион:



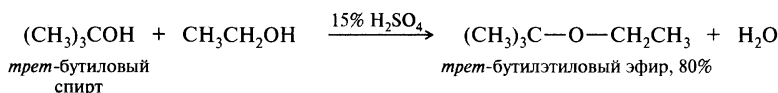
Через образование аналогичного аниона (I) протекает, по-видимому, реакция винилгалогенидов с алкоксидами, также приводящая к образованию виниловых эфиров:



По формальным же признакам последняя реакция представляет собой нуклеофильное замещение атома галогена.

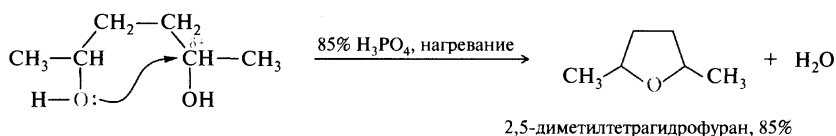
Алкилирование спиртов и фенолов. Реакции спиртов и фенолов с галогеноалканами (синтез Вильямсона), диалкилсульфатами и алкилсульфонатами, приводящие к получению диалкиловых и алкиларилowych эфиров, рассмотрены ранее (см. 14.4.2 и 15.4.2). Диарилловые эфиры получают конденсацией Ульмана (см. 15.4.2).

Кислотно-катализируемые реакции спиртов. Превращение первичных спиртов под действием минеральных кислот — старейший и до настоящего времени важнейший способ образования симметричных простых эфиров (см. 14.4.2). Как было сказано ранее, вторичные и третичные спирты в этих условиях превращаются не в простые эфиры, а в алкены. Но этим путем могут быть получены смешанные первично-третичные эфиры:

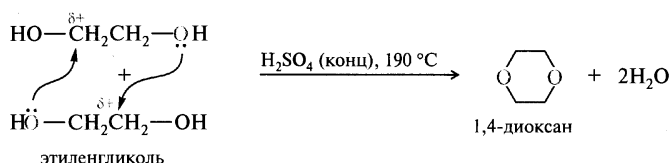


Реакция протекает по механизму S_N1 через промежуточное образование карбокатиона из третичного спирта.

В сходных условиях 1,4-диолы подвергаются дегидратации, превращаясь в циклические эфиры — гомологи тетрагидрофурана:



При использовании 1,2-диолов реакция может протекать и межмолекулярно, приводя к циклическим диэфирам. Так, при нагревании этиленгликоля с серной кислотой образуется 1,4-диоксан:



16.4. Химические свойства

Простые эфиры обладают ограниченной реакционной способностью, что определило использование их на практике в качестве инертных растворителей.

Химические свойства простых эфиров обусловлены наличием атома кислорода с неподеленными парами электронов и его влиянием на распределение электронной плотности в углеводородных радикалах. За счет атома кислорода простые эфиры способны проявлять основные и нуклеофильные свойства.

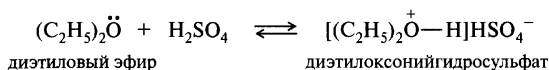
Благодаря более высокой электроотрицательности атома кислорода по сравнению с атомом углерода связь С—О полярна. Полярность этой связи, ее длина, энергия и угол между связями С—О—С различны в зависимости от вида гибридизации связанных атомов кислорода и углерода. В диалкиловых эфирах угол связи С—О—С близок к тетраэдрическому ($110 \pm 3^\circ$). Средние значения энергии связей С—О в эфирах и С—С в алканах близки между собой, к тому же связь С—О несколько короче связи С—С (0,143 и 0,154 нм соответственно). Приведенные параметры свидетельствуют о том, что связь С—О является довольно прочной и для расщепления ее требуются жесткие условия. Аналогичные параметры характерны для связи С—О в пяти- и шестичленных циклических простых эфирах, что сближает последние по химическим свойствам с диалкиловыми эфирами.

В алкилариловых и диариловых эфирах угол связи С—О—С составляет около 120° , и это позволяет считать, что атом кислорода находится в sp^2 -гибридном состоянии. В этом случае становится возможным p, π -сопряжение между атомом кислорода и кольцом, упрочняющее связь $\text{C}_{\text{ар}}-\text{O}$.

16.4.1. Основные свойства

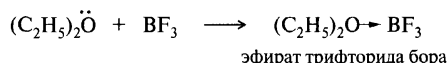
Поскольку атом кислорода обладает высокой электроотрицательностью и низкой поляризуемостью, простые эфиры являются слабыми n -основаниями Брёнстеда и жесткими основаниями Льюиса. По этой же причине они способны образовывать оксониевые соли в безводной среде только с сильными кислотами Брёнстеда (серной кислотой, галогеноводородами) и взаимодействовать с жесткими кислотами по Пирсону — хлоридами алюминия, цинка, олова(IV); трифторидом бора.

Простые эфиры растворяются в холодной концентрированной серной кислоте с образованием солей оксония, что используется для отделения их от алканов и галогеноалканов.



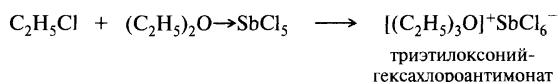
Диалкилоксониевые соли довольно нестойкие соединения, и выделить их можно лишь при низких температурах. Под действием воды они гидролизуются в исходные соединения.

С кислотами Льюиса простые эфиры образуют комплексы, называемые *эфиратами*, например:

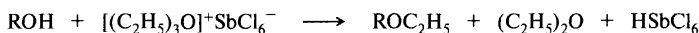


Эфират трифторида бора представляет собой бесцветную жидкость с температурой кипения 126 °С, устойчивую при перегонке.

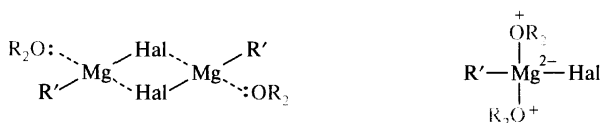
Триалкилоксониевые соли. Взаимодействием галогеноалканов с эфиратами трифторида бора или пентахлорида сурьмы были получены устойчивые твердые триалкилоксониевые соли, в которых положительно заряженный атом кислорода с тремя алкильными радикалами связан ионной связью с комплексными анионами (тетрафтороборатом BF_4^- , гексахлороантимонат $SbCl_6^-$):



Соли триалкилоксония, легко отщепляющие алкил-катионы, являются самыми сильными алкилирующими агентами и превосходят в этом отношении известные галогеноалканы и диалкилсульфаты. Они алкилируют спирты, фенолы, амины и карбоновые кислоты в очень мягких условиях — при комнатной температуре или слабом нагревании:



Сила основности простых эфиров зависит от природы углеводородных радикалов. Из всех типов простых эфиров наиболее основными являются циклические и диалкиловые эфиры, у которых атом кислорода находится в sp^3 -гибридном состоянии и имеет повышенную электронную плотность вследствие индуктивного влияния алкильных групп (см. табл. 16.1). С увеличением размера алкильных групп основность падает, что объясняется возникновением стерических препятствий для сольватации. На относительно более высоких основных свойствах диалкиловых и циклических эфиров базируется использование их в синтезе Гриньяра (см. 18.4.4). Эти эфиры, обычно диэтиловый эфир или тетрагидрофуран, образуют растворимые эфираты магнийорганических соединений (ниже приведены возможные структуры таких комплексов):



Менее основными, чем диалкиловые эфиры, являются алкиларилловые эфиры, у которых за счет сопряжения p -орбиталей sp^2 -гибридизованного атома кислорода с p -орбиталями ароматического кольца понижена электронная плотность в основном центре. Поэтому алкиларилловые эфиры протонируются только в концентрированных растворах сильных кислот. Диарилловые эфиры вследствие p, π -сопряжения атома кислорода с двумя ароматическими кольцами основных свойств не проявляют.

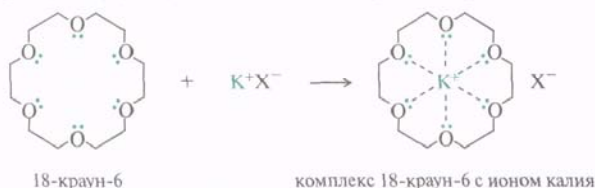


Рис. 16.1. Модель
Стюарта—Бриглеба
эфира 18-краун-6
(цветом показаны
атомы кислорода)

Основные свойства различных групп простых эфиров уменьшаются в следующем порядке: циклические и диалкиловые > алкилариловые > диариловые.

Краун-эфиры. Так называют (от англ. *crown* — корона) макроциклические полиэфиры общей формулы $[-CH_2CH_2O-]_n$, где $n = 4-20$. Они способны образовывать растворимые в органических растворителях комплексы с солями щелочных и щелочно-земельных металлов. Наиболее часто в синтетической практике применяют полиэфир, называемый 18-краун-6 (первая цифра указывает общее число атомов в макроцикле, вторая — число атомов кислорода). Этот краун-эфир (рис. 16.1) специфически

сольватирует катионы калия и натрия путем удерживания их в полости кольца атомами кислорода за счет неподеленных пар электронов:



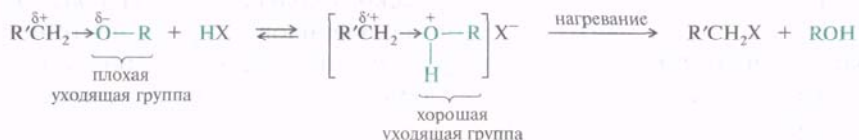
Чем ближе диаметр иона металла к размеру полости цикла, тем устойчивее образующийся комплекс.

Применение краун-эфиров, увеличивающих растворимость минеральных солей в органических растворителях, создает гомогенную реакционную среду, многократно повышает нуклеофильность несольватированных анионов («обнаженные анионы») и тем самым облегчает протекание многих реакций.

16.4.2. Расщепление галогеноводородами

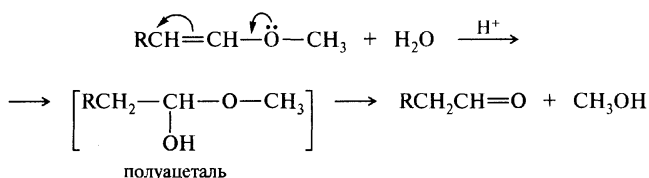
В препаративном отношении это наиболее важная реакция простых эфиров.

Под влиянием электроотрицательного атома кислорода повышается электрофильность α -атома углерода, а следовательно, облегчается атака его нуклеофильным реагентом. Однако дефицит электронной плотности на этом атоме недостаточно велик, чтобы осуществилось нуклеофильное замещение с разрывом довольно прочной связи C—O и отщеплением нуклеофила RO⁻. Этот достаточно сильный нуклеофил является плохой уходящей группой из-за невозможности эффективной делокализации заряда. Поэтому вполне естественно, что простые эфиры не подвергаются щелочному гидролизу. Преобразование алкоксид-иона RO⁻ в хорошую уходящую группу (сопряженную кислоту) происходит в кислой среде в результате протонирования простого эфира. Образование оксониевого иона одновременно резко увеличивает электрофильность α -атома углерода ($\delta^+ > \delta^+$), делая его более доступным для атаки нуклеофилом (анионом кислоты X⁻):



Реакция расщепления простых эфиров под действием кислот является реакцией *ацидолиза* (по аналогии с гидролизом — расщеплением водой). В эту реакцию вступают простые эфиры, обладающие заметными основными свойствами, а именно циклические, диалкиловые и алкиларилловые эфиры. Поскольку эти эфиры способны образовывать оксониевые соли только с сильными кислотами, к действию разбавленных кислот они устойчивы. Таким образом, простые эфиры не гидролизуются ни водными растворами щелочей, ни разбавленными кислотами.

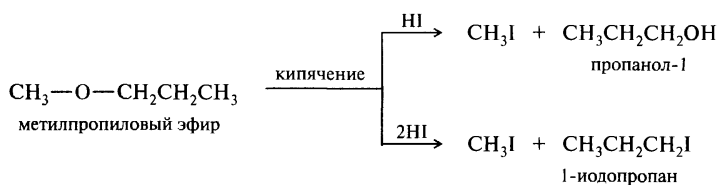
Гидролиз виниловых эфиров. Простые эфиры, в которых хотя бы один из радикалов содержит непосредственно связанный с атомом кислорода винильный фрагмент — $\text{CH}=\text{CH}-$, называют *виниловыми эфирами* или эфирами енолов. Такие эфиры, в отличие от других типов простых эфиров, легко гидролизуются разбавленными кислотами. Реакция протекает через промежуточное образование неустойчивого полуацетала, который распадается на альдегид и спирт (см. 18.4.1):



Для расщепления связи $\text{C}-\text{O}$ в простых эфирах используют сильные протонные минеральные кислоты, эффективность действия которых убывает в ряду $\text{HI} > \text{HBr} > \text{HCl} > \text{H}_2\text{SO}_4$, что связано с различием в нуклеофильности их анионов. На практике чаще применяют бромоводородную кислоту, так как при использовании иодоводородной кислоты образуется больше побочных продуктов.

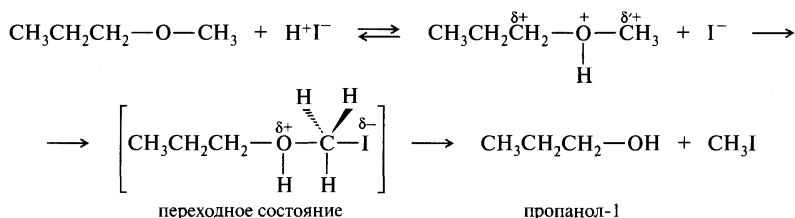
Минеральные кислоты выполняют двоякую функцию: действуют как катализаторы и как источники нуклеофила. Для препаративного расщепления простых эфиров обычно используют 57%-ю иодоводородную кислоту или 48%-ю бромоводородную кислоту и нагревание. Эфиры со значительной реакционной способностью можно расщеплять также и хлороводородной кислотой.

В диалкиловых эфирах, содержащих два различных первичных радикала или первичный и вторичный радикалы, нуклеофильной атаке преимущественно подвергается наименее стерически затрудненный радикал. При эквимольном соотношении субстрата и реагента образуются галогеноалкан и спирт, при избытке галогеноводородной кислоты — два галогеноалкана:

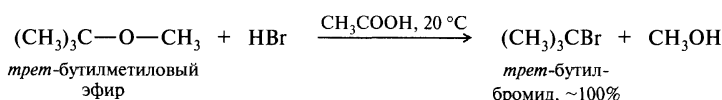


Расщепление протекает по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$, и стадией, определяющей скорость реакции, является нуклеофильная атака с тыла иодид-ионом наименее

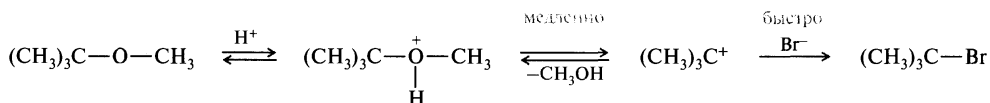
затрудненного электрофильного центра оксониевого иона с синхронным вытеснением пропанола-1:



Диалкиловые эфиры, один из радикалов которых первичный, а второй — третичный, аллильный или бензильный, при действии эквимольного количества галогеноводородной кислоты всегда расщепляются с образованием первичного спирта:



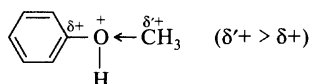
Образование таких продуктов возможно при протекании реакции по двухстадийному механизму S_N1 и обусловлено способностью оксониевого иона генерировать стабильный третичный карбокатион, который быстро атакуется нуклеофилом:



В алкилариловых эфирах под действием галогеноводородных кислот всегда разрывается связь $\text{O}-\text{Alk}$ с образованием галогеноалкана и фенола:



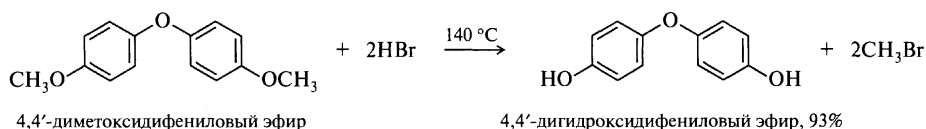
Направление расщепления алкилариловых эфиров предопределено тем, что в протонированной форме эфира снижается электрофильность кольцевого атома углерода и нуклеофильной атаке подвергается α -атом углерода алкильного радикала:



Метод Цейзеля. Однозначность направления расщепления алкилариловых эфиров используют для количественного определения метокси- и этоксигрупп по методу Цейзеля. Для этого алкилариловый эфир кипятят в колбе с обратным холодильником с концентрированной иодоводородной кислотой. Образующийся иодоалкан (иодометан или иодоэтан) определяют различными методами, например, отгонкой в раствор нитрата серебра с последующим гравиметрическим анализом выпавшего иодида серебра.

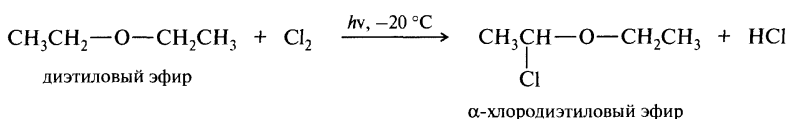


Диарилловые эфиры, как не обладающие заметными основными свойствами, галогеноводородными кислотами не расщепляются, например:

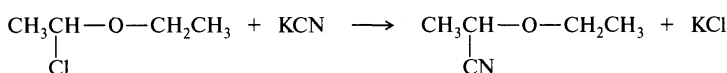


16.4.3. α-Галогенирование

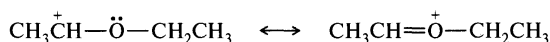
Благодаря способности эфирного атома кислорода облегчать образование свободного радикала в α-положении простые эфиры легко вступают в реакцию радикального хлорирования:



α-Хлорозамещенные простые эфиры — очень реакционноспособные соединения, превосходящие в реакциях замещения хлороалканы и образующие с нуклеофильными реагентами многочисленные производные, например:

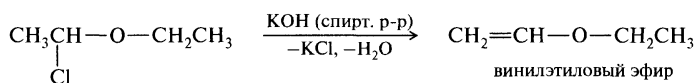


Легкость протекания реакции обусловлена способностью α-хлорозэфира образовывать стабилизированный карбокатион, описываемый двумя предельными структурами:



Делокализация положительного заряда осуществляется путем перекрывания вакантной *p*-орбитали карбокатионного центра с *p*-орбиталью соседнего атома кислорода, несущей неподеленную пару электронов, в результате чего карбокатион характеризуется низкой энергией.

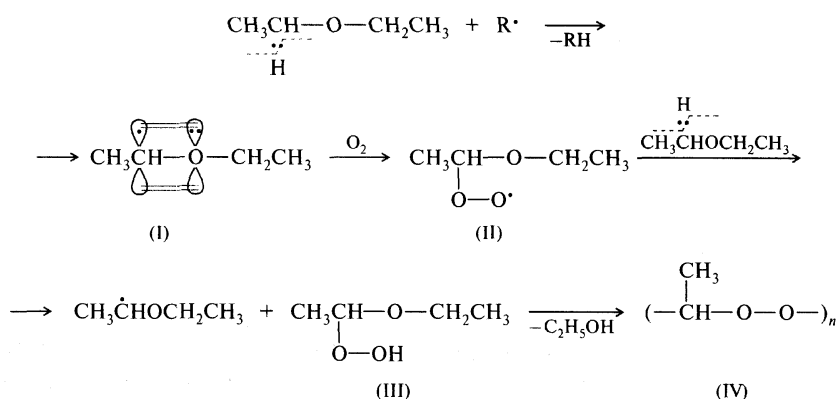
Дегидрохлорированием α-хлорозамещенных эфиров получают алкилвиниловые эфиры:



16.4.4. Окисление

Диалкиловые эфиры под действием кислорода воздуха склонны к реакции *автоокисления* (особенно легко окисляются диизопропиловый эфир, диоксан и тетрагидрофуран). Процесс начинается с отщепления любым свободным радикалом $\text{R}^\bullet$ атома водорода от α-атома углерода с образованием радикального

интермедиата (I). Этот интермедиат эффективно стабилизирован в результате перекрывания *p*-орбиталей α -атома углерода и атома кислорода, что и обуславливает направление автоокисления. Затем происходит присоединение молекулы кислорода с возникновением пероксильного радикала (II), который отрывает атом водорода из α -положения молекулы эфира, давая гидропероксид (III). Последний, отщепляя молекулу этанола, может образовывать димерные, тримерные и полимерные пероксиды (IV):



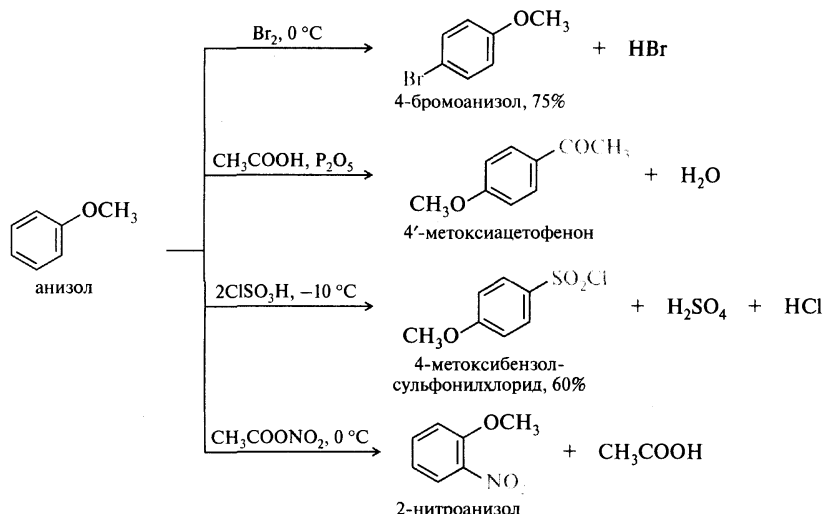
Гидропероксиды и пероксиды представляют потенциальную опасность при работе с простыми эфирами, поскольку, накапливаясь в кубовом остатке при перегонке, они могут привести к взрыву. Поэтому простые эфиры перед перегонкой необходимо проверить на присутствие пероксидов, о наличии которых свидетельствует выделение иода из раствора иодида калия при взбалтывании его с пробой эфира. Принципиальная схема этой реакции имеет вид:



При обнаружении пероксидов их удаляют с помощью восстановителей, например, промывкой эфира раствором солей железа(II) или олова(II). Эффективным методом является также пропускание эфира через колонку с оксидом алюминия.

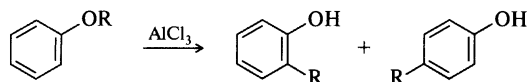
16.4.5. Реакции электрофильного замещения в ароматических эфирах

Реакции электрофильного замещения. В алкилариловых эфирах алкокси-группа проявляет электронодонорные свойства, подобно фенольному гидроксилу. При этом повышается электронная плотность в *орто*- и *пара*-положениях ароматического кольца (ориентант I рода) и облегчается протекание реакций электрофильного замещения по сравнению с аренами. Эти реакции осуществляются в более мягких условиях без эффективных катализаторов и в большинстве случаев с преимущественным образованием *пара*-изомеров. Примеры реакций приведены ниже:



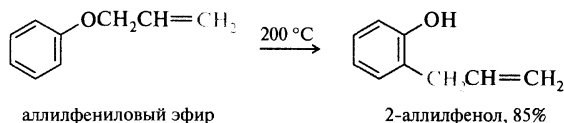
В то же время активирующее влияние алкоксигруппы намного слабее, чем гидроксигруппы. Поэтому алкиларилловые эфиры не вступают в те реакции электрофильного замещения, которые требуют более высокой электронной плотности в кольце (нитрозирование, реакции Кольбе—Шмитта и Раймера—Тимана, азосочетания и др.). Такое различие в реакционной способности объясняется тем, что алкиларилловые эфиры, в отличие от фенолов, не способны ионизироваться с образованием активного феноксид-иона.

Перегруппировка в замещенные фенолы. При обработке алкиларилловых эфиров серной кислотой или кислотами Льюиса наблюдается миграция алкильного радикала в *орто*- и *пара*-положения ароматического кольца с образованием изомерных алкилфенолов:



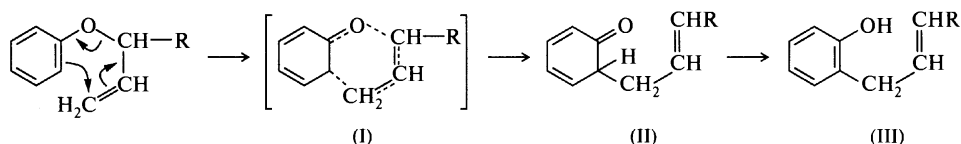
Наиболее легко мигрируют третичные, бензильные и особенно аллильные радикалы, труднее всего — первичные. Практическая значимость реакции невелика из-за невысоких, как правило, выходов (кроме перегруппировки аллиловых эфиров).

Перегруппировка Кляйзена. Превращение аллилфенилового эфира в 2-аллилфенол при кипячении в отсутствие катализатора представляет собой термическую перегруппировку (открыта немецким химиком Л. Кляйзеном, 1912):



Установлено, что эта реакция протекает как согласованный одностадийный процесс, в ходе которого разрывается связь между атомами кислорода и аллильным радикалом; одновременно образуется новая связь между *орто*-атомом углерода кольца и концевым атомом углерода аллильного радикала с перемещением π -связей. В этом синхронном процессе ис-

ходный эфир через шестичленное *квазиароматическое* переходное состояние (I) превращается в неароматический аллилдиенон (II), который в результате переноса протона восстанавливает ароматичность в конечном продукте (III).



При миграции в *орто*-положение аллильная группа всегда претерпевает аллильный сдвиг, т. е. заместитель в α -положении к атому кислорода оказывается в γ -положении к кольцу (как на приведенной схеме), и наоборот. В аллиловых эфирах, где оба *орто*-положения заняты, миграция осуществляется в *пара*-положение и аллильного сдвига не наблюдается (точнее, сдвиг происходит дважды и аллильная группа не изомеризуется).

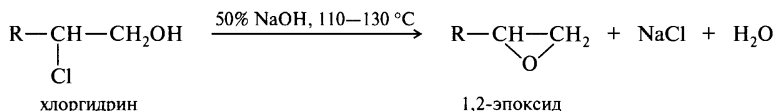
16.5. Оксираны (1,2-эпоксиды)

В отличие от таких циклических эфиров, как тетрагидрофуран и 1,4-диоксан, проявляющих свойства типичных диалкиловых эфиров, трехчленные циклические эфиры (оксираны, или 1,2-эпоксиды) резко выпадают из этой группы и поэтому рассматриваются отдельно.

Способы получения эпоксидов также не похожи на те, что были описаны для пяти- и шестичленных циклических эфиров.

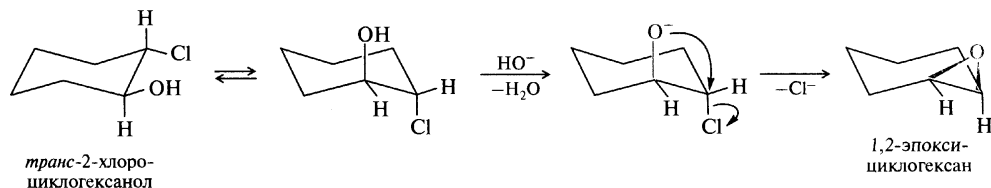
Общим и эффективным способом получения эпоксидов является окисление алкенов пероксикарбоновыми кислотами $RC(O)OOH$ (см. 8.4.5).

Другой способ заключается в дегидрогалогенировании галогеногидринов в присутствии оснований и представляет собой внутримолекулярную реакцию Вильямсона:

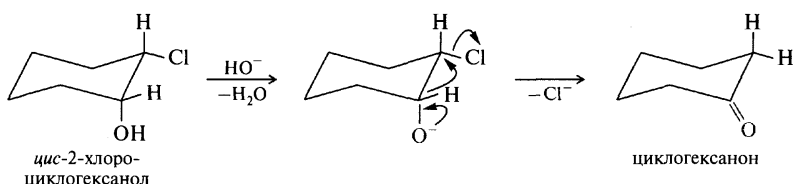


Этим путем эпоксиды получают с высокими выходами, причем циклы большего размера образуются из галогеноспиртов труднее, чем трехчленные.

Не останавливаясь подробно на стереохимии образования эпоксидного цикла, заметим, что циклизация галогеногидринов возможна только при *транс*-расположении атома галогена и гидроксильной группы. На примере циклического хлоргидрина видно, что атака с тыла по механизму S_N2 возможна лишь при диаксиальном расположении заместителей, которым обладает только *транс*-изомер:

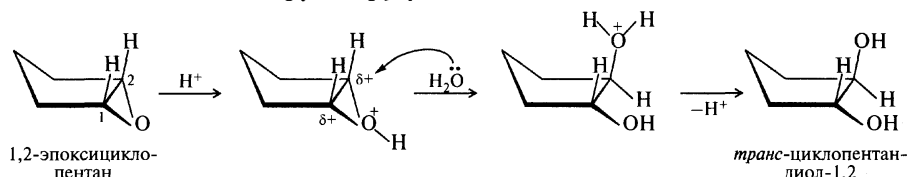


Из *цис*-изомера в тех же условиях в результате 1,2-гидридного сдвига образуется кетон:

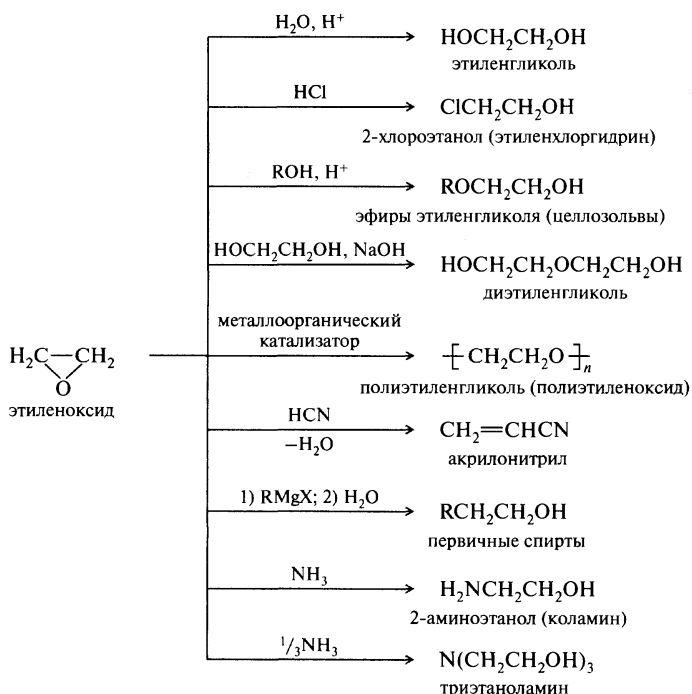


Особенности химического поведения эпексидов обусловлены строением трехчленного гетероцикла, представляющего собой почти правильный треугольник с сильно деформированными валентными углами и только с частичным перекрыванием атомных орбиталей (сравните со строением циклопропана, см. 7.1). Характерные для простых эфиров реакции с нуклеофильными и электрофильными реагентами осуществляются в ряду эпексидов легко, особенно в условиях кислотного или щелочного катализа.

В кислой и щелочной средах эпексиды гидролизуются с образованием *виц*-диолов. Последовательность реакций алкен $\rightarrow$ эпексид $\rightarrow$ диол приводит к введению в молекулу двух гидроксильных групп, занимающих *транс*-положение по отношению друг к другу:



Синтетические возможности эпексидов позволяют получать, в том числе и в промышленном масштабе, органические соединения разнообразных классов. Ниже приведены важнейшие реакции этиленоксида:



16.6. Отдельные представители

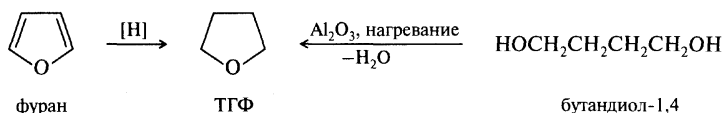
Диэтиловый эфир (этоксидан) $C_2H_5OC_2H_5$ — наиболее распространенный из эфиров, который называется также просто эфиром, а прежде — «серным эфиром». Последнее название произошло от древнего, еще с XVI в., способа его получения, заключающегося в нагревании этанола с серной кислотой (поначалу даже предполагали, что этот эфир содержит серу). Эфир представляет собой очень летучую подвижную жидкость со своеобразным «эфирным» запахом, легче воды (относительная плотность 0,714). Пары эфира намного тяжелее воздуха и склонны стелиться по рабочему столу и по полу. Поскольку эфир легко воспламеняется, даже при попадании на нагретую электроплитку (его температура воспламенения $164\text{ }^{\circ}\text{C}$), и его пары образуют с воздухом взрывоопасные смеси, работа с эфиром требует большой предосторожности. О другой потенциальной опасности эфиров — способности образовывать взрывоопасные пероксиды — сказано ранее (см. 16.4.4).

В промышленности, в том числе и фармацевтической, эфир применяют как растворитель и экстрагент многих веществ растительного и животного происхождения — жиров, масел, алкалоидов, природных и синтетических смол. В медицине эфир уже более 150 лет используется для ингаляционного наркоза.

Промышленность выпускает «эфир для наркоза», обычно стабилизированный антиоксидантами, и «эфир медицинский». Последний менее очищен, чем эфир для наркоза, и применяется наружно и для приготовления экстрактов.

Тетрагидрофуран (ТГФ, оксолан) — подвижная жидкость с эфирным запахом, растворим в воде и органических растворителях. Широко применяется в качестве растворителя, особенно полимерных материалов и металлоорганических соединений. ТГФ служит сырьем для синтеза бутадиена-1,3, янтарной и адипиновой кислот и других веществ.

В промышленности ТГФ получают каталитическим гидрированием фурана или дегидратацией бутандиола-1,4:



1,4-Диоксан, или просто диоксан, — гигроскопичная жидкость, хорошо растворимая в воде и органических растворителях. С некоторыми неорганическими веществами, например с бромом и триоксидом серы, образует устойчивые кристаллические комплексы $C_4H_8O_2 \cdot Br_2$ и $C_4H_8O_2 \cdot SO_3$, являющиеся удобными реагентами в реакциях бромирования (см. 14.4.4) и сульфирования ароматических соединений. Диоксан — отличный растворитель минеральных и растительных масел, красителей и некоторых полимерных материалов.

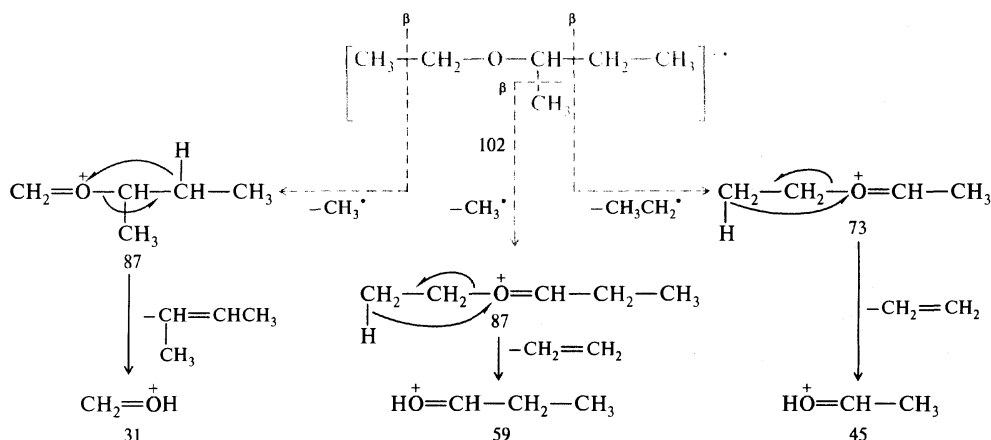
При контакте с воздухом диоксан, как и тетрагидрофуран, образует взрывоопасные пероксиды, поэтому работа с ним требует тех же мер предосторожности, что и работа с диэтиловым эфиром.

Один из промышленных способов получения диоксана заключается в перегонке этиленгликоля в присутствии серной кислоты (см. 16.3).

16.7. Спектральная идентификация

Масс-спектрометрия. Этот метод исключительно широко используется для идентификации и установления строения простых эфиров.

Диалкиловые эфиры имеют малоинтенсивный пик молекулярного иона M^+ только у низших членов ряда, причем он уменьшается с ростом длины алкильных радикалов и их разветвленности. Характеристические пики в масс-спектрах диалкиловых эфиров являются результатом двух основных типов фрагментации. Первый из них включает два последовательных процесса и, подобно спиртам, начинается с разрыва β -связей в ионе M^+ с отщеплением алкильных радикалов и образованием оксониевых ионов. Например, при распаде иона M^+ втор-бутилэтилового эфира значительно интенсивнее других будет пик оксониевого иона с m/z 73 (рис. 16.2), образовавшийся при отщеплении наибольшего радикала ($C_2H_5\cdot$) от вторичного атома углерода. Ион с m/z 87 в основном образуется за счет выброса метильного радикала от того же α -атома углерода (значения m/z указаны под ионами):



Далее фрагментацию претерпевают оксониевые ионы, содержащие алкильные радикалы с двумя и более атомами углерода. Она заключается в миграции атомов водорода от β -атомов углерода к катионному центру через четырехчленное переходное состояние с отщеплением алкенов в результате разрыва связи $C-O$. Таким образом, в результате первого двухстадийного распада образуется спиртовая серия ионов с m/z 31, 45, 59, 73, 87.

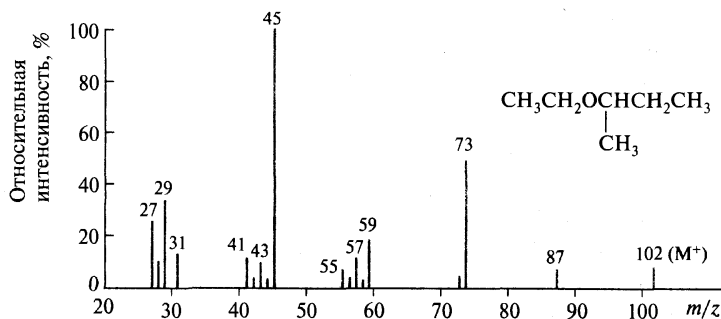
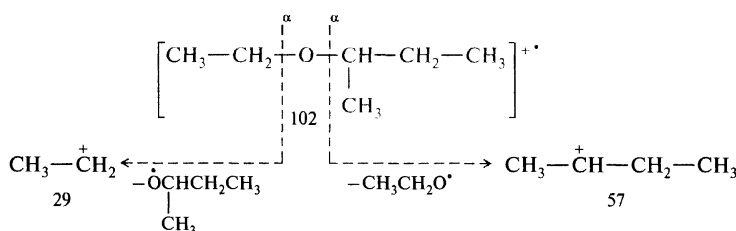


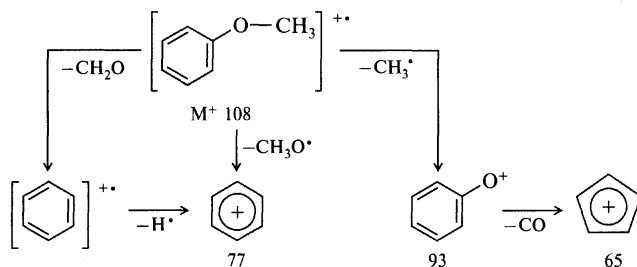
Рис. 16.2. Масс-спектр втор-бутилэтилового эфира

Второй тип фрагментации связан с разрывом в ионе M^+ связи C—O (α -разрыв). При таком типе распада выбрасываются алкоксильные радикалы, а заряд локализуется на углеводородных фрагментах с образованием алкильных ионов:



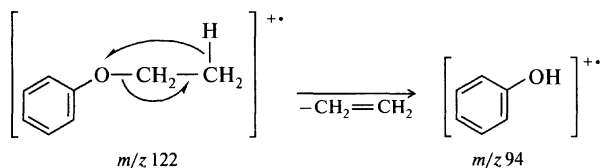
Этот углеводородный тип фрагментации преобладает в масс-спектрах диалкиловых эфиров с длинноцепочечными радикалами.

Алкиларильные эфиры характеризуются довольно стабильным молекулярным ионом. Наиболее интенсивные пики в масс-спектре анизолы возникают при распаде иона M^+ (m/z 108) в двух основных направлениях: в результате перегруппировочного отщепления формальдегида CH_2O и путем последовательного элиминирования алкильного радикала и CO . Кроме того, возможно отщепление от иона M^+ алкоксильного радикала:



Аналогично анизолу происходит фрагментация диметилловых эфиров двухатомных фенолов. При наличии в кольце анизолу другого алкильного заместителя (C_2H_5 , C_3H_7 и др.) распад иона M^+ начинается с бензильного разрыва, а затем с катионом происходят вышеуказанные фрагментационные процессы.

Несколько иначе происходит фрагментация молекулярного иона алкилариловых эфиров с алкильными группами, содержащими два и более атомов углерода. Она начинается с перегруппировочного распада, связанного с миграцией β -атома водорода и выбросом алкена, как показано на примере фенетола:



Наличие в масс-спектрах интенсивных пиков катион-радикалов фенолов позволяет отличить алкилариловые эфиры от изомерных алкилфенолов.

Диарилловые эфиры имеют в масс-спектре интенсивные пики иона M^+ . Для этих эфиров характеристичны арильные и ароксильные ионы, а также ионы $[M - H]^+$ и $[M - CO]^+$, возникающие путем сложных перегруппировок.

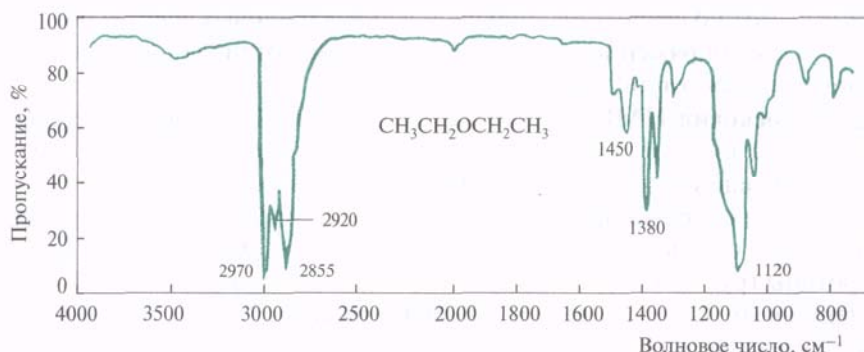


Рис. 16.3. ИК-спектр диэтилового эфира (жидкая пленка):

валентные колебания: $\nu_{\text{C-H}}$ 2970, 2920 и 2855 см^{-1} ; $\nu_{\text{as C-O-C}}$ 1120 см^{-1} ;

деформационные колебания: $\delta_{\text{C-H}}$ 1450 и 1380 см^{-1}

ИК-спектроскопия. Для простых эфиров характеристичными являются полосы, обусловленные валентными колебаниями связей системы C-O-C .

Диалкиловые и циклические эфиры имеют в ИК-спектре интенсивную и широкую полосу асимметричных валентных колебаний (ν_{as}) системы C-O-C в области 1150—1085 см^{-1} (рис. 16.3). Полоса же симметричных валентных колебаний слабая и не имеет существенного значения для установления структуры. Разветвление цепи у α -атома углерода приводит к расщеплению полосы $\nu_{\text{as C-O-C}}$. Поскольку эта полоса находится в области «отпечатков пальцев», она может совпадать с валентными колебаниями связей C-C , что приведет к определенным трудностям в ее интерпретации.

Алкиларилловые и виниловые эфиры характеризуются в ИК-спектрах двумя интенсивными полосами валентных колебаний C-O-C : асимметричное валентное колебание наблюдается в области 1275—1200 см^{-1} , симметричное — в области 1075—1020 см^{-1} (рис. 16.4). Смещение полосы ν_{as} в область более

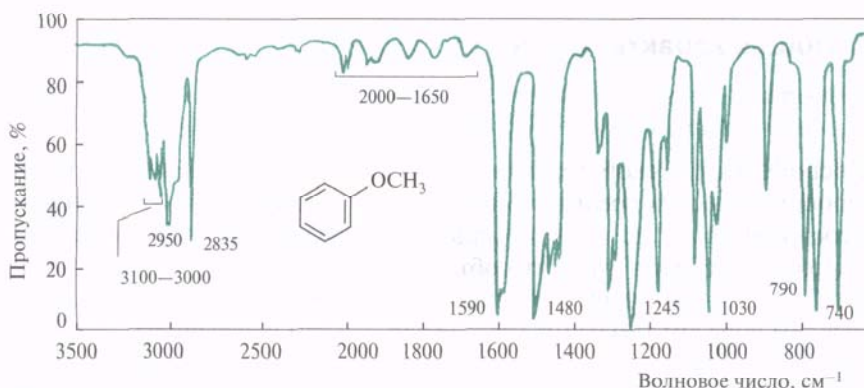


Рис. 16.4. ИК-спектр анизол (жидкая пленка):

валентные колебания: $\nu_{\text{Cар-H}}$ 3060, 3030 и 3000 см^{-1} ; $\nu_{\text{C-H}}$ 2950 и 2835 см^{-1} ;

$\nu_{\text{Cар-Cар}}$ 1590 и 1480 см^{-1} ; $\nu_{\text{as C-O-C}}$ и $\nu_{\text{s C-O-C}}$ 1245 и 1030 см^{-1} ;

деформационные колебания: $\delta_{\text{Cар-H}}$ (внеплоскостные) 790 и 740 см^{-1} ;

область обертонов — 2000—1650 см^{-1}

высоких частот по сравнению с таковой для диалкиловых эфиров обусловлено наличием p, π -сопряженной системы и позволяет отличить алкилариловые и виниловые эфиры от диалкиловых.

Спектроскопия ПМР. Особенностью спектров ПМР простых эфиров является положение сигналов протонов α -атома углерода, которые вследствие дезэкранирующего влияния эфирного кислорода смещены в более слабое поле. Так, сигналы протонов метильной группы метилалкиловых эфиров наблюдаются в виде синглета с химическим сдвигом 3,2—3,6 м. д., тогда как в алканах протоны группы CH_3 резонируют в более сильном поле (около 1 м. д.). Для метилариловых эфиров типичны синглет в области 3,7 м. д. и сложный мультиплет ароматических протонов.

Электронная спектроскопия. Поглощение света диалкиловыми и циклическими простыми эфирами связано с $\sigma \rightarrow \sigma^*$ - и $n \rightarrow \sigma^*$ -переходами, которые проявляются в дальней ультрафиолетовой области спектра. В видимой и ближней ультрафиолетовой области эти простые эфиры не имеют характеристических полос поглощения, благодаря чему могут использоваться в качестве растворителей для исследований в этой спектральной области. Электронные спектры алкилариловых эфиров имеют, как правило, две характеристические полосы поглощения, по происхождению подобные полосам в спектре фенола. Так, в спектре анизолла наблюдается малоинтенсивная полоса (λ_{max} 269 нм, ϵ 1480, в воде), обусловленная $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходом в ароматическом кольце («бензольная полоса»), и комплексная коротковолновая полоса (λ_{max} 217 нм, ϵ 6400), включающая в себя полосу локального возбуждения бензольного кольца и полосу внутримолекулярного переноса заряда из метоксигруппы в кольцо.

Глава 17

ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ СЕРЫ

17.1. Общая характеристика

Сероорганическими называются соединения, которые содержат атом серы, связанный с атомом углерода органической части молекулы.

Специфические свойства атома серы обуславливают большое разнообразие сероорганических соединений. Наиболее многочисленную группу составляют соединения двухвалентной серы, представляющие собой аналоги кислородсодержащих соединений, что объясняется соседством атомов кислорода и серы в VI группе периодической системы. В настоящей главе будут рассмотрены главным образом тиолы (от греч. *theion* — сера) и сульфиды.

Тиолами называются производные углеводов, в которых атом водорода заменен на меркаптогруппу SH . Общая формула класса тиолов R—SH .

Сульфиды называются серные аналоги простых эфиров, имеющие общую формулу R—S—R' .

Существуют также циклические сульфиды (аналоги циклических эфиров), в которых атом серы является составной частью цикла.

В ряду сероорганических соединений известны также *дисульфиды* $R-S-S-R'$ — аналоги органических пероксидов $R-O-O-R'$ и *полисульфиды* общей формулы $R-(S)_n-R'$ ($n \geq 3$), не имеющие кислородных аналогов.

Старое название класса тиолов — «меркаптаны» (от лат. *mercurius capians* — захватывающий ртуть) в настоящее время исключено из номенклатуры ИЮПАК. Но до сих пор встречаются названия простых по структуре тиолов, построенных как бы по радикально-функциональному принципу с использованием родового названия «меркаптан», например, этилмеркаптан C_2H_5SH . В современной радикально-функциональной номенклатуре родовое название класса тиолов — *гидросульфиды*, однако этот тип номенклатуры практически не используется. Употребляемое иногда название солей тиолов — меркаптиды — также исключено из правил ИЮПАК. Но напомним, что префикс *меркапто-* сохранен для группы SH в тех случаях, когда она должна быть отражена в названии как заместитель.

Тиолы можно рассматривать как серные аналоги спиртов и фенолов. В ряду аналогов фенолов допускается использование префикса *тио-*, обозначающего замену атома кислорода группы OH на атом серы, в том числе и в тривиальных названиях фенолов, например, тио-*n*-крезол для $n-CH_3C_6H_4SH$. Префикс *тио-* употребляется для обозначения замены атома кислорода на атом серы и в других случаях, например, тиомочевина $(NH_2)_2C=S$, тиофосген $CSCl_2$, тиосульфат-ион $S_2O_3^{2-}$.

Номенклатура сульфидов сходна с номенклатурой простых эфиров, хотя термин «тиоэфир» не рекомендуется правилами ИЮПАК. Для сульфидов чаще используется радикально-функциональная номенклатура как наиболее удобная. Подробнее сведения о номенклатуре сероорганических соединений были приведены ранее (см. 1.3.6).

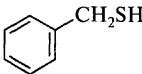
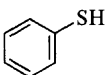
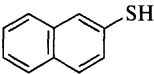
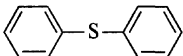
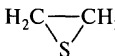
Меркаптогруппа входит в состав многих природных соединений растительного и животного происхождения (белки, ферменты). Тиолы применяются в синтезе лекарственных средств, пестицидов, красителей и стабилизаторов полимеров, используются как антибактериальные и радиопротекторные средства, антиоксиданты, компоненты отдушек в пищевой промышленности и парфюмерии. Сульфиды находят сходное применение. Сульфидный фрагмент содержится в таких важных природных соединениях, как аминокислота метионин, витамин биотин и др.

17.2. Физические свойства

Кроме метантиола, являющегося бесцветным газом, большинство тиолов и сульфидов представляют собой бесцветные жидкости, реже твердые вещества (табл. 17.1). Тиолы обладают чрезвычайно неприятным запахом. Особенно сильный он у низших тиолов (C_1-C_4), которые используются как одоранты бытового газа для обнаружения его утечки. Пороговая концентрация для обнаружения низших тиолов по запаху составляет около $2 \cdot 10^{-6}$ мг/м³ (для сравнения это значение для сероводорода составляет 1,4 мг/м³, а для аммиака — 7 мг/м³). Сульфиды также имеют неприятный запах.

Тиолы и особенно сульфиды плохо растворимы в воде, но хорошо — во всех органических растворителях. Температуры кипения тиолов на 40–60 °C ниже, чем у соответствующих спиртов, что объясняется их невысокой склон-

Таблица 17.1. Физические свойства некоторых тиолов и сульфидов

Название	Формула	Т. пл., °C	Т. кип., °C*
Тиолы			
Метантиол	CH ₃ SH	-123	6
Этантиол	C ₂ H ₅ SH	-144	35
Пропантиол-1	CH ₃ CH ₂ CH ₂ SH	-113	68
Пропантиол-2	(CH ₃) ₂ CHSH	-131	53
Бутантиол-1	CH ₃ (CH ₂) ₃ SH	-116	99
2-Метилпропантиол-2	(CH ₃) ₃ CSH	1	64
Фенилметантиол			194
Тиофенол		-15	169
Тионафтол-2		81	163 (20)
Сульфиды			
Диметилсульфид	CH ₃ -S-CH ₃	-83	37
Диэтилсульфид	CH ₃ CH ₂ -S-CH ₂ CH ₃	-104	92
Дипропилсульфид	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -S-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-102	142
Диаллилсульфид	CH ₂ =CHCH ₂ -S-CH ₂ CH=CH ₂	-83	139
Дифенилсульфид			162 (18)
Этиленсульфид (тиран)		-109	55
Тетрагидротиофен		-96	121

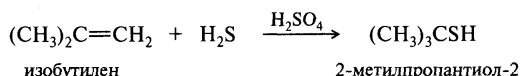
* В скобках — давление в мм рт. ст.

ностью к образованию водородных связей. Сульфиды, напротив, кипят выше кислородных аналогов — простых эфиров.

Тиолы ядовиты, их предельно допустимые концентрации в воздухе лежат в диапазоне от 0,8 до 5 мг/л.

17.3. Способы получения

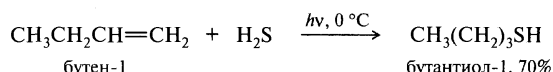
Присоединение к алкенам. Тиолы и сульфиды могут быть получены в результате присоединения серосодержащих соединений к алкенам, например:



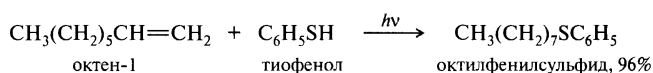
В присутствии кислотных катализаторов электрофильное присоединение сероводорода происходит по правилу Марковникова и приводит к образованию вторичных и третичных тиолов.

Аналогичные тиолы образуются в присутствии оксидов или сульфидов некоторых металлов.

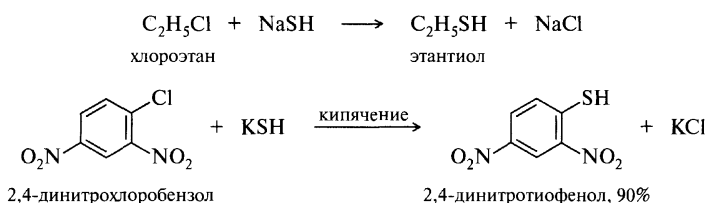
Радикальное присоединение сероводорода к алкенам протекает против правила Марковникова и приводит к получению первичных тиолов (сравните с радикальным гидрогалогенированием алкенов, см. 8.4.3):



Во всех вышеприведенных реакциях имеется опасность полиалкилирования сероводорода, т. е. образования сульфидов, так как образующиеся тиолы тоже способны присоединяться к алкенам в сходных условиях. Регионаправленность присоединения тиолов, как и сероводорода, также зависит от условий реакции, которая может протекать либо по правилу Марковникова, либо против него (как в следующем примере):

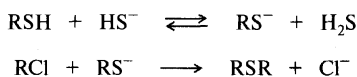


Замещение в галогеноалканах и алкилсульфатах. Взаимодействие водных растворов гидросульфидов щелочных металлов с первичными галогеноалканами, галогеноаренами, содержащими электроноакцепторные заместители, или алкилсульфатами является наиболее распространенным способом синтеза первичных алкантиолов и замещенных тиофенолов:

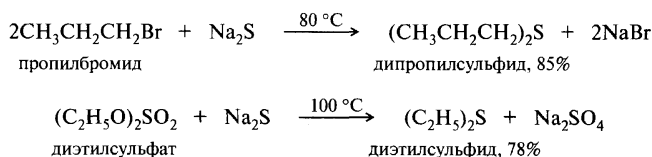


Из вторичных галогеноалканов тиолы образуются с низкими выходами, а третичные галогеноалканы подвергаются в этих условиях дегидрогалогенированию.

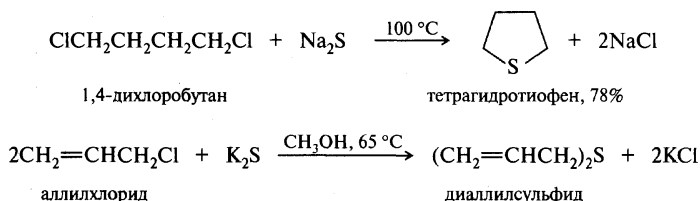
В качестве побочных продуктов в этих реакциях, как и при алкилировании сероводорода, получают симметричные сульфиды. Их образование обусловлено равновесием между тиолом и тиолят-ионом RS^- , который, будучи сильным нуклеофилом, легко реагирует с алкилгалогенидом:



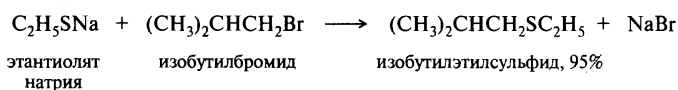
Для подавления этого процесса применяют большой избыток гидросульфида металла. Напротив, при действии избытком алкилгалогенидов или диалкилсульфатов на сульфиды щелочных металлов получают симметричные сульфиды:



Этим способом можно синтезировать циклические и ненасыщенные сульфиды:

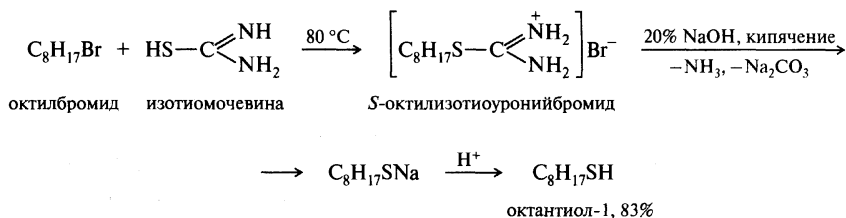


Общим способом получения симметричных и несимметричных сульфидов является взаимодействие тиолятов с алкилгалогенидами или сульфатами:



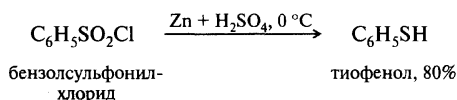
Реакция протекает как нуклеофильное замещение и аналогична синтезу простых эфиров по Вильямсону (см. 14.4.2).

Существует ряд непрямых способов получения тиолов из алкилгалогенидов или диалкилсульфатов, наиболее универсальный из которых состоит в расщеплении *S*-алкилизотиурониевых солей. Последние легко образуются при нагревании алкилгалогенидов с тиомочевинной (на схеме показана ее таутомерная форма, называемая изотиомочевинной), а при щелочном гидролизе расщепляются до тиолов:



Аналогично могут быть получены вторичные тиолы и дитиолы. Способ позволяет избежать побочного образования сульфидов.

Восстановление сульфонилхлоридов. Способ используется главным образом для синтеза тиофенолов и заключается в восстановлении хлорангидридов ароматических сульфоновых кислот, например:



Этим путем можно получить алкил-, алкокси- и галогенотиофенолы.

17.4. Химические свойства

Исходя из сходства электронного строения атомов серы и кислорода, можно предположить близость химических свойств тиолов и спиртов, равно как сульфидов и простых эфиров. Действительно, тиолы и сульфиды, подобно

своим кислородным аналогам, в большей или меньшей степени проявляют нуклеофильные и основные свойства, а тиолы — кислотные свойства. Однако особенности строения атома серы как элемента третьего периода периодической системы приводят и к заметным различиям в химическом поведении тиолов и сульфидов в сравнении со спиртами и простыми эфирами.

Различия в химических свойствах кислород- и серосодержащих соединений обусловлены в значительной степени свойствами самих элементов и образуемых ими связями. Атом серы по сравнению с атомом кислорода обладает большим размером, большей поляризуемостью и меньшей электроотрицательностью. Энергии связей C—S и H—S (260 и 348 кДж/моль соответственно) заметно меньше энергии связей C—O и H—O (344 и 460 кДж/моль), тогда как связь S—S в дисульфидах прочнее связи O—O в органических пероксидах (290 и 148 кДж/моль соответственно).

Существенным отличием тиолов и сульфидов от соответствующих кислородных аналогов является их легкая окисляемость, в результате чего образуются соединения новых классов: дисульфиды RS—SR, сульфоксиды R₂S=O, сульфоны R—SO₂—R, сульфиновые кислоты RSO₂H, сульфоновые кислоты RSO₃H. В соединениях с четырех- и шестивалентной серой атом серы использует для образования связей свои 3d-орбитали.

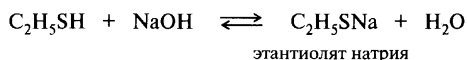
Тиолы чаще выступают как нуклеофильные реагенты в реакциях замещения и присоединения, но они также способны образовывать тиольные радикалы RS[•] за счет гомолитического разрыва связи S—H.

17.4.1. Кислотные и основные свойства

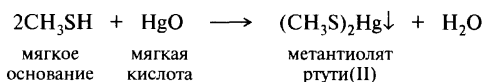
Тиолы относятся к слабым SH-кислотам Брэнстеда и мягким основаниям по Пирсону. Значения pK_a у алкантиолов находятся в интервале 10—11, у тиофенолов — 6—8, что говорит об их значительно большей (на 4—5 порядков) кислотности по сравнению с соответствующими кислородными аналогами, несмотря на то что связь S—H менее полярна, чем связь O—H.

Повышенная кислотность тиолов объясняется большей стабильностью сопряженного основания RS[−] вследствие высокой поляризуемости атома серы.

При действии на тиолы щелочей образуются соли — *тиоляты*, которые в водных растворах в значительной степени гидролизуются:



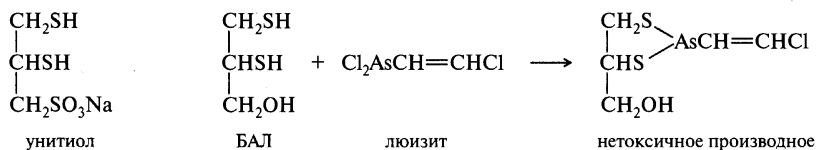
С гидроксидами, оксидами и солями тяжелых металлов тиолы образуют нерастворимые ковалентно построенные соли, что согласуется с принципом ЖМКО, поскольку ионы Hg²⁺ и других тяжелых металлов относятся к мягким кислотам:



Основные свойства тиолов по отношению к протону практически отсутствуют.

Сульфиды являются слабыми основаниями Брёнстеда и мягкими основаниями по Пирсону, их сродство к жестким кислотам, в частности к протону, будет слабым. В то же время сродство сульфидов к мягким кислотам велико (согласно принципу ЖМКО), что проявляется в образовании прочных кристаллических комплексов с солями тяжелых металлов (ртути, серебра, палладия, платины).

Тиоловые антидоты. На свойствах тиолов как мягких оснований по Пирсону основано применение некоторых их представителей в фармации. Например, специфический антидот унитиол (2,3-димеркаптопропан-1-сульфонат натрия) используется при острых отравлениях соединениями мышьяка, ртути, хрома и других металлов, относящихся к так называемым тиоловым ядам, т. е. веществам, способным взаимодействовать с SH-группами ферментов и инактивировать их. По структуре и фармакологическому действию к унитиолу близок 2,3-димеркаптопропанол-1, называемый за рубежом БАЛ (британский антилюизит) за его способность связывать боевое отравляющее вещество люизит.

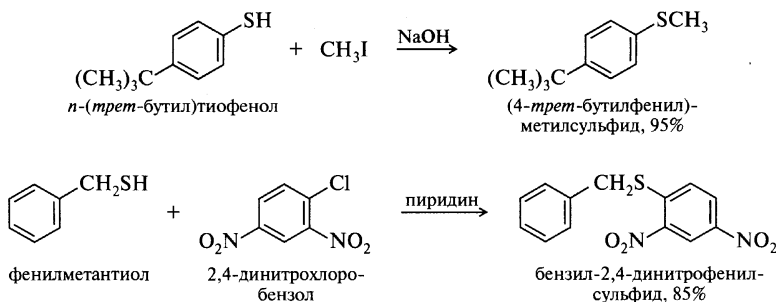


Названные препараты связывают тиоловые яды, образуя нетоксичные производные, которые выводятся с мочой.

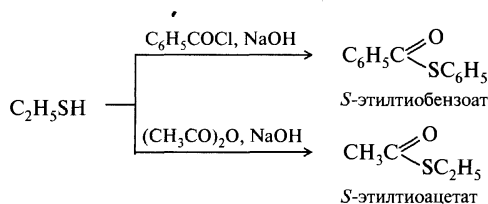
17.4.2. Нуклеофильные свойства

Тиолы и сульфиды, будучи мягкими основаниями по Пирсону, проявляют высокое сродство к атому углерода с пониженной электронной плотностью. К тому же они не образуют прочных водородных связей с протонными растворителями, и их неподеленные пары электронов доступны для взаимодействия с органическими реагентами. Эти две причины обуславливают высокую нуклеофильность тиолов (и особенно тиолат-ионов), а также сульфидов, реакции которых с электрофильными реагентами протекают в мягких условиях с хорошими выходами.

Алкилирование и арилирование тиолов. Взаимодействие тиолов с первичными и вторичными галогеноалканами, активными галогеноаренами, диалкилсульфатами $(\text{RO})_2\text{SO}_2$ или аренсульфонатами ArSO_3R в присутствии оснований протекает с образованием сульфидов:

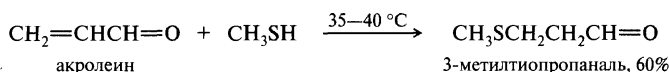


Ацилирование тиолов. В щелочной среде тиолы реагируют с хлорангидридами и ангидридами карбоновых кислот, образуя эфиры *S*-тиокислот $RC(O)SR'$ — серные аналоги сложных эфиров:

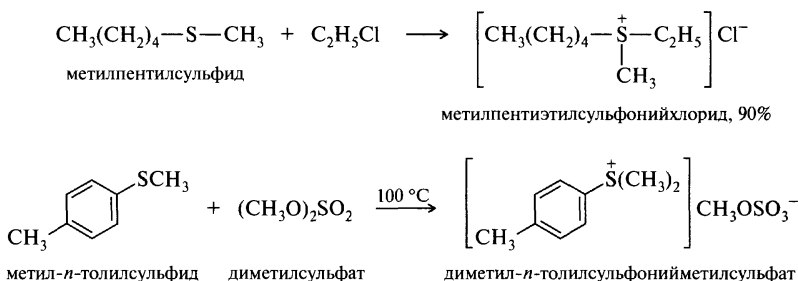


Прямую этерификацию тиолов карбоновыми кислотами не используют в препаративных целях из-за низкого (не более 15%) выхода продукта.

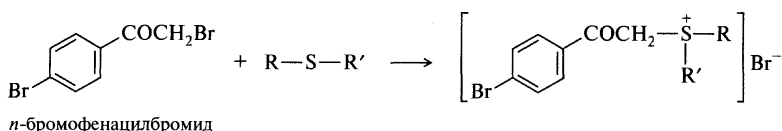
Присоединение тиолов к кратной связи. Являясь сильными нуклеофилами, тиолы легко присоединяются к ненасыщенным соединениям, в которых связь $\text{C}=\text{C}$ поляризована электроноакцепторными заместителями (группами $-\text{COOH}$, $-\text{CH}=\text{O}$, $-\text{CN}$ и др.). Обычно реакции нуклеофильного присоединения по двойной связи протекают в присутствии оснований, но для тиолов зачастую катализатор не требуется.



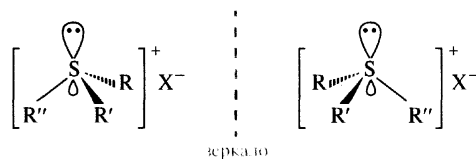
Образование сульфониевых солей. Сульфиды как сильные нуклеофильные реагенты взаимодействуют с алкилгалогенидами, диалкилсульфатами или аренсульфонатами, образуя сульфониевые соли:



Сульфониевые соли представляют собой устойчивые кристаллические вещества, хорошо растворимые в воде. По устойчивости они резко отличаются от чрезвычайно реакционноспособных кислородных аналогов. Иногда образование сульфониевых солей, плохо растворимых в малополярных органических растворителях, используют для выделения сульфидов и в целях их идентификации. Так, с *n*-бромобензилбромидом образуются устойчивые кристаллические соли, имеющие четкие температуры плавления:

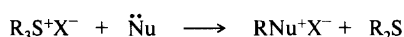


Ион сульфония имеет пирамидальную конфигурацию и при наличии в нем трех различных радикалов становится хиральным. Это означает, что такие сульфониевые соли существуют в виде пары энантиомеров, которые могут быть разделены.

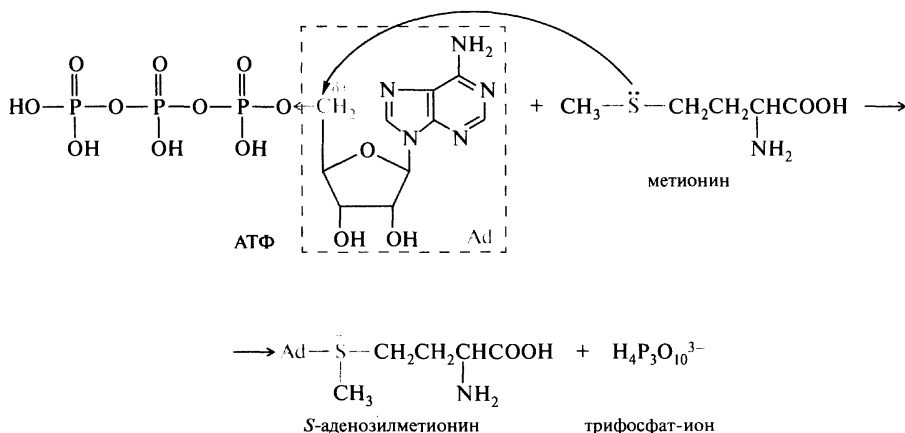


энантимеры триалкилсульфониевых солей

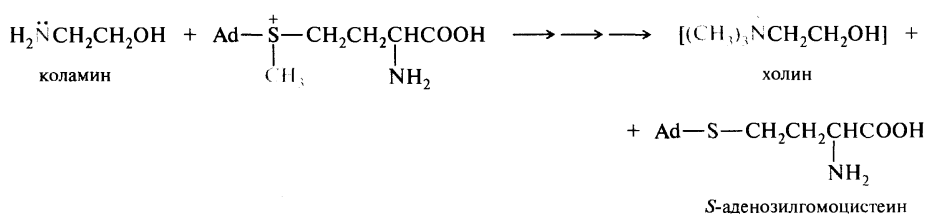
Биологическое алкилирование. При действии на сульфониевые соли нуклеофильных реагентов происходит замещение диалкилсульфидного фрагмента молекулы (уходящая группа), что по отношению к нуклеофилу можно рассматривать как его алкилирование:



Такое превращение играет важную роль в живых системах и служит примером биологического метилирования. Универсальным донором метильной группы является *S*-аденозилметионин, образующийся в результате нуклеофильной атаки серосодержащей аминокислоты — метионина на атом углерода аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ):

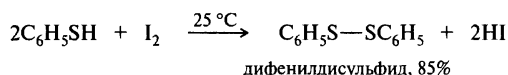


S-Аденозилметионин алкилирует нуклеофильные центры биохимических субстратов. Так, в биосинтезе холина осуществляются три последовательные реакции метилирования аминогруппы коламина (2-аминоэтанола):

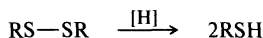


17.4.3. Окисление и восстановление

Окисление. Свойством тиолов, принципиально отличающим их от спиртов, является склонность к окислению, протекающему по атому серы. В результате действия относительно мягких окислительных агентов (кислород воздуха, пероксид водорода, иод, бром и др.) тиолы превращаются в дисульфиды:

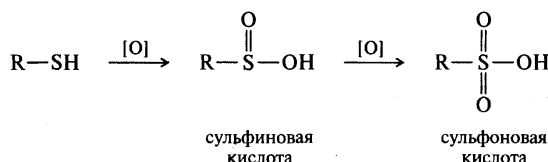


Связь S—S в дисульфидах относительно непрочная, но она примерно вдвое прочнее связи O—O в органических пероксидах. Многие восстановители (атомарный водород, гидросульфит натрия NaHSO_3 , гидриды и комплексные гидриды металлов) легко восстанавливают дисульфиды в соответствующие тиолы:



Тиол-дисульфидное взаимопревращение играет важную роль в биохимических процессах, в частности, при формировании пространственной структуры белков.

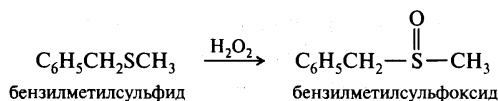
Энергичное окисление тиолов азотной кислотой, перманганатом калия или пероксикислотами приводит к сульфоновым кислотам; промежуточными продуктами окисления являются малоустойчивые сульфиноновые кислоты:



Ввиду легкости окисления тиолов при их получении и последующих превращениях необходимо работать в атмосфере инертного газа (например, азота) или газа-восстановителя (водорода).

Сульфиды, как и тиолы, легко окисляются по атому серы. В зависимости от условий проведения реакции сульфиды могут быть окислены в сульфоксиды R—SO—R' или сульфоны $\text{R—SO}_2\text{—R'}$.

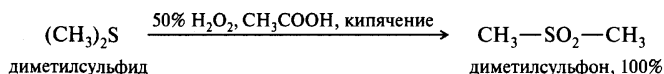
Сульфоксиды образуются при окислении сульфидов эквимольным количеством 30%-го пероксида водорода в уксусной кислоте или ацетоне, органическими пероксикислотами RC(O)OOH или оксидами азота:



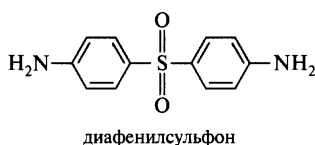
Сульфоксиды являются слабыми основаниями, с сильными кислотами они образуют соли типа $\text{RR'SO} \cdot \text{HA}$. Сильные окислители окисляют сульфоксиды в сульфоны, а восстановители превращают их в исходные сульфиды.

Высокотемпературное окисление сульфидов, имеющее место при сжигании продуктов переработки сернистых нефтей, протекает с образованием триоксида серы. Это приводит к появлению кислотных дождей — к одному из серьезных нарушений экологической обстановки.

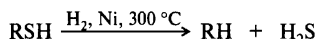
Окисление сульфидов избытком пероксида водорода, азотной кислотой или перманганатом калия приводит к образованию сульфонов, например:



Большинство сульфонов представляют собой кристаллические вещества без запаха. Они характеризуются высокой химической и термической стабильностью. Некоторые из них, например 4,4'-диаминодифенилсульфон (диафенилсульфон, DDS) и его аналоги проявляют антибактериальное действие на микобактерии лепры и туберкулеза.



Восстановление. При каталитическом гидрировании (восстановлении) тиолов происходит удаление атома серы из молекулы тиола («обессеривание») и образуются соответствующие углеводороды:



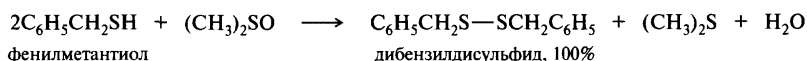
Эта реакция используется в процессе переработки нефти для удаления тиолов из углеводородных фракций.

17.5. Отдельные представители

Диметилсульфоксид (ДМСО) $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ — наиболее известный и значимый из сульфоксидов, представляет собой гигроскопичную жидкость без цвета и запаха, т. кип. 189°C (с разложением). ДМСО растворим в воде и органических растворителях; используется как диполярный апротонный растворитель с высокой диэлектрической проницаемостью. В ДМСО диссоциируют обычно неионизирующиеся вещества, такие, как галогеноалканы. Он эффективно сольватирует органические и неорганические ионы, что приводит к значительному повышению скорости многих химических реакций. Влияние ДМСО как растворителя связано с резким увеличением реакционной способности анионов по сравнению с таковой в гидроксилсодержащих растворителях, где активность анионов уменьшается за счет образования водородных связей с растворителем. В ДМСО легко протекают реакции нуклеофильного замещения галогеноалканов с цианидами, реакции получения простых эфиров по Вильямсону, дегидрогалогенирования с *трет*-бутоксидом калия и др.

ДМСО легко диффундирует через кожные покровы, благодаря чему используется как компонент лекарственных и косметических средств.

Однако ДМСО не следует рассматривать как инертный растворитель. Выше 150°C он медленно диспропорционирует на сульфид $(\text{CH}_3)_2\text{S}$ и сульфоксид $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_2$. Обладает окислительным действием, окисляет тиолы в дисульфиды:



В присутствии катализаторов (сильные кислоты) ДМСО окисляет первичные и вторичные спирты, алкилгалогениды и некоторые другие классы органических соединений.

Пропен-2-тиол-1 $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{SH}$ (чаще называемый по устаревшей номенклатуре аллилмеркаптаном) — жидкость с т. кип. 67—68 °С, обладающая неприятным запахом чеснока, в котором он и содержится. В состав эфирного масла чеснока входят также диаллилсульфид $(\text{CH}_2=\text{CHCH}_2)_2\text{S}$, диаллилдисульфид $(\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{S})_2$ и другие сульфиды. Лечебное действие чеснока и препаратов на его основе хорошо известно в медицине.

Упомянутые вещества, являющиеся специфическими компонентами растений рода *Allium*, могут использоваться как маркерные соединения в химическом и физико-химическом анализе растительного сырья и лекарственных средств. Кстати, от латинского названия чеснока *Allium sativum* L. произошло название радикала «аллил».

Бис(2-хлорэтил)сульфид (иприт) $(\text{ClCH}_2\text{CH}_2)_2\text{S}$ — печально известное производное сульфидов, применявшееся в первую мировую войну в качестве кожно-нарывного отравляющего вещества. Обладает разносторонним токсическим действием, в том числе и мутагенным. Один из путей воздействия иприта на организм заключается в его способности алкилировать белки клеточных мембран и нуклеиновые кислоты.

17.6. Спектральная идентификация

Масс-спектрометрия. Отличительной особенностью масс-спектров тиолов и сульфидов является довольно высокая интенсивность пика молекулярного иона. Характер фрагментации молекулярного иона сходен в общих чертах с таковым в ряду спиртов и простых эфиров (см. 15.6 и 16.6).

ИК-спектроскопия. Валентные колебания связи S—H тиолов и тиофенолов характеризуются слабой полосой в области 2600—2550 см^{-1} . Поскольку эти соединения не склонны к образованию межмолекулярных водородных связей, область поглощения связи S—H не изменяется при переходе от индивидуальных веществ к разбавленным растворам.

Слабое поглощение наблюдается и для связей C—S тиолов и сульфидов (область 720—550 см^{-1}), а также связи S—S дисульфидов (500—400 см^{-1}).

В то же время для связи S=O характерно сильное поглощение для сульфоксидов в области 1100—1030 см^{-1} и для сульфонов в области 1360—1300 и 1170—1135 см^{-1} (асимметричные и симметричные колебания).

Спектроскопия ПМР. Протон SH -группы тиолов проявляется в виде сигнала в более сильном поле (1,2—2,0 м. д.), чем протон гидроксильной группы спиртов. Положение сигнала тиольного протона приходится, кроме того, на более узкий диапазон поля, чем это наблюдается в спектрах спиртов. Однако эта область спектра мало информативна, так как здесь же резонируют сигналы протонов групп CH_2 и CH . Вычленив тиольный протон можно, как и в случае спиртов, методом дейтериевого обмена (см. 15.6).

Протоны при атоме углерода, соединенном с атомом серы, также резонируют в несколько более сильных полях (2,2—2,7 м. д.), чем соответствующие протоны спиртов и простых эфиров.

Электронная спектроскопия. Тиолы, как и спирты, интенсивно поглощают в ближней УФ-области ($\lambda_{\max} < 200$ нм), но в отличие от спиртов проявляют слабое поглощение при 225–230 нм (ϵ 150). В сульфидах $n \rightarrow \sigma^*$ -переход наблюдается в диапазоне более длинных волн (210–215 и 235–240 нм), причем первый максимум намного интенсивнее второго (ϵ 1250 и 100 соответственно).

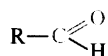
Влияние группы SH на поглощение ароматического кольца тиофенолов сходно с таковым для OH-группы в фенолах. Наблюдается значительный bathochromный сдвиг полосы коротковолнового поглощения тиофенола до 236 нм (ϵ 10 000), который сопоставим с поглощением феноксид-иона (напомним, что для фенола максимум поглощения находится при 210 нм).

Глава 18

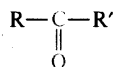
АЛЬДЕГИДЫ И КЕТОНЫ

18.1. Общая характеристика

В альдегидах и кетонах функциональной группой является карбонильная группа $>C=O$, поэтому оба класса этих родственных веществ относятся к *карбонильным соединениям*:



альдегиды



кетоны

Альдегидами называются соединения, в которых карбонильная группа соединена с углеводородным радикалом и атомом водорода, а кетонами — карбонильные соединения с двумя углеводородными радикалами.

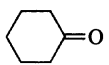
В зависимости от строения углеводородных радикалов альдегиды и кетоны бывают *алифатическими* (насыщенными и ненасыщенными) и *ароматическими*. Кетоны, у которых карбонильная группа соединена с одинаковыми углеводородными радикалами, называются *симметричными*.

Принципы номенклатуры альдегидов и кетонов изложены ранее (см. 1.3.9). В табл. 18.1 кроме систематических приведены и многие тривиальные названия альдегидов и кетонов, используемые в заместительной номенклатуре ИЮПАК.

18.2. Физические свойства

Низшие алифатические альдегиды и кетоны, за исключением газообразного формальдегида, представляют собой подвижные жидкости (см. табл. 18.1). Первые представители (формальдегид, ацетальдегид, ацетон) хорошо растворимы в воде за счет образования с ней водородных связей или гидратных форм. По мере удлинения углеродной цепи растворимость карбонильных соединений в воде снижается. Ароматические карбонильные соединения плохо растворимы в воде. Альдегиды и кетоны имеют более низкие температуры кипения, чем спирты и карбоновые кислоты с тем же числом атомов углерода. Это объясняется тем, что альдегиды и кетоны не образуют ассоциатов.

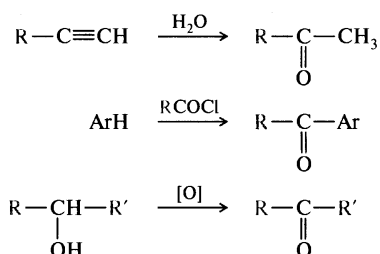
Т а б л и ц а 18.1. Физические свойства некоторых альдегидов и кетонов

Название	Формула	Т. пл., °C	Т. кип., °C	Относительная плотность d_4^{20}
Альдегиды				
<i>Алифатические</i>				
Метаналь (формальдегид)	$\text{CH}_2=\text{O}$	-118	-19	0,815 (-20 °C)
Этаналь (ацетальдегид)	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{O}$	-123	20	0,778
Пропаналь (пропионовый альдегид)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{O}$	-81	49	0,807
Бутаналь (масляный альдегид)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{O}$	-99	76	0,817
2-Метилпропаналь (изомасляный альдегид)	$\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{O}$	-66	64	0,794
Пентаналь (валериановый альдегид)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{O}$	-91	102,5	0,809
3-Метилбутаналь (изо- валериановый альдегид)	$\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}=\text{O}$	-51	92,5	0,798
Пропеналь (акриловый альдегид)	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{O}$	-87	53	0,838
(E)-Бутен-2-аль (кротоновый альдегид)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{H} \\ \quad \backslash \quad / \\ \quad \text{C}=\text{C} \\ \quad / \quad \backslash \\ \text{H} \quad \text{CH}=\text{O} \end{array}$	-77	104	0,849
<i>Ароматические</i>				
Бензальдегид	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{O}$	-26	179	1,048
4-Метилбензальдегид (п-толуиловый альдегид)	$n\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{O}$		204	1,020
Кетоны				
<i>Алифатические</i>				
Пропанон (ацетон)	CH_3COCH_3	-95	56	0,792
Бутанон	$\text{CH}_3\text{COC}_2\text{H}_5$	-86	80	0,805
Пентанон-2	$\text{CH}_3\text{COC}_3\text{H}_7$	-78	102	0,809
Циклопентанон		-53	130	0,948
Циклогексанон		-47	156	0,947
<i>Ароматические</i>				
Ацетофенон	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_3$	20	202	1,028
Пропиофенон	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COC}_2\text{H}_5$	19	218	1,020
Бензофенон	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COC}_6\text{H}_5$	48	305	1,146

18.3. Способы получения

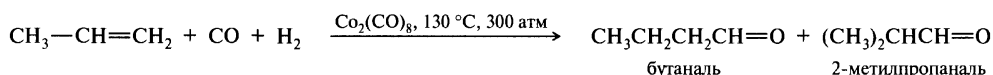
Альдегиды и кетоны по степени окисления занимают промежуточное положение между углеводородами и спиртами, с одной стороны, и карбоновыми кислотами и их производными, с другой. Поэтому для получения альдегидов и кетонов соответственно используют методы либо окисления, либо восстановления соединений указанных классов.

Некоторые способы получения альдегидов и кетонов описаны в предыдущих главах; это гидратация алкинов (см. 10.4.3), ацилирование аренов (см. 12.4.2), окисление спиртов (см. 14.4.5):

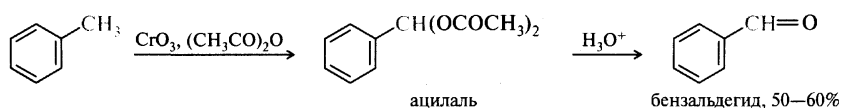


Другие способы получения альдегидов и кетонов будут рассмотрены ниже.

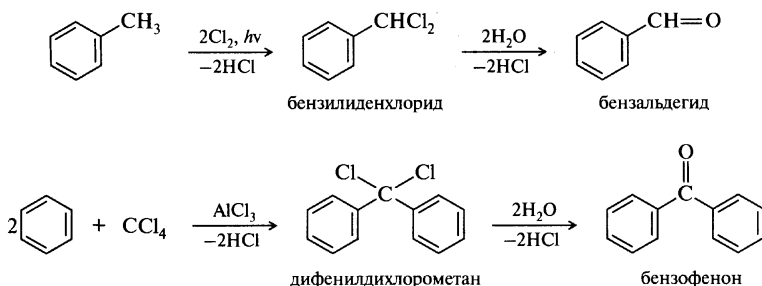
Гидроформилирование алкенов. Важным способом получения альдегидов является гидроформилирование (оксосинтез), заключающееся в присоединении оксида углерода(II) и водорода к алкену в присутствии карбониллов некоторых металлов VIII группы, например, октакарбонилдикообальта. Неразветвленный альдегид образуется в преобладающем количестве.



Окисление гомологов аренов. Ароматические альдегиды получают окислением метиларенов оксидом хрома(VI) в уксусном ангидриде. Образовавшийся альдегид в среде уксусного ангидрида превращается в *ациаль* (сложный эфир гидратной формы альдегида), который не окисляется в карбоновую кислоту и впоследствии гидролизуется в альдегид:

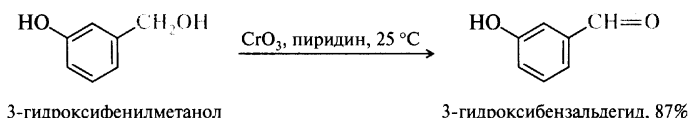


Гидролиз гем-дигалогенопроизводных углеводов. При гидролизе гем-дигалогенопроизводных углеводов образуются альдегиды и кетоны. На схемах показано и получение самих дигалогенопроизводных из ароматических углеводов:

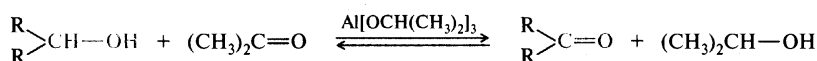


Приведенные реакции лежат в основе промышленного получения бензальдегида и бензофенона.

Окисление спиртов. Окисление спиртов в карбонильные соединения было рассмотрено ранее (см. 14.4.5). При окислении первичных спиртов образуются альдегиды, при окислении вторичных спиртов — кетоны. В качестве окислителей широкое применение находят соединения хрома(VI) — дихромовая кислота $\text{H}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ (из дихроматов натрия или калия и серной кислоты), оксид хрома(VI) CrO_3 или его комплекс с пиридином, а также хромилхлорид CrO_2Cl_2 . Окисление вторичных спиртов, как правило, проходит без осложнений и с хорошими выходами кетонов. Окисление первичных спиртов часто сопровождается дальнейшим окислением альдегидов в карбоновые кислоты. Комплекс оксида хрома(VI) с пиридином используют в тех случаях, когда окисляемый спирт чувствителен к действию кислот, кроме того, этот реактив не окисляет двойные связи. В приведенной реакции оксид хрома(VI) окисляет первичную спиртовую группу и не затрагивает очень чувствительный к окислению фенольный фрагмент:

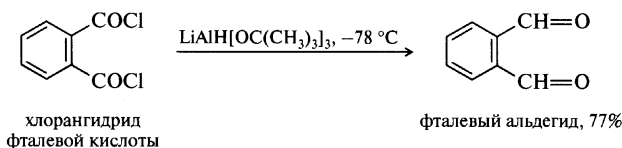
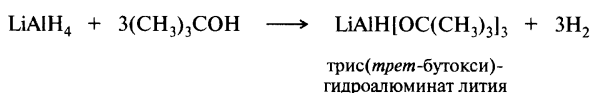


Мягким и избирательным методом превращения вторичных спиртов в кетоны является окисление по Оппенауэру. Окислителями в этой реакции могут служить ацетон и другие кетоны, которые отщепляют гидрид-ион от молекулы спирта. Реакция осуществляется в присутствии алкоколятов алюминия (изопропилата или *трет*-бутилата алюминия):



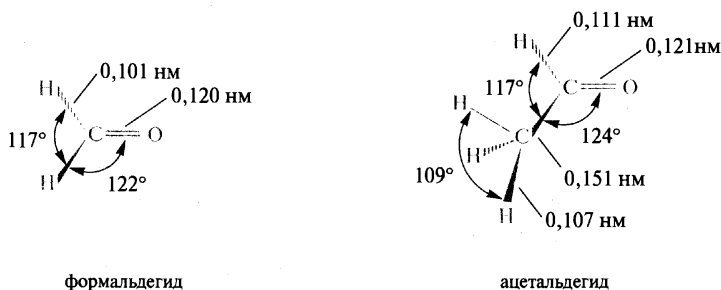
Реакция обратима, и чаще применяется ее обратный вариант. Окисление по Оппенауэру используют для получения кетонов сложной структуры, например, в ряду стероидов, алкалоидов, терпенов.

Восстановление функциональных производных карбоновых кислот. Альдегиды можно получать восстановлением функциональных производных карбоновых кислот. Обычно восстанавливают хлорангидриды (см. 20.2), сложные эфиры (см. 20.4), амиды (см. 20.5). В современных методах в качестве восстановителей используют различные комплексные гидриды металлов, а также некоторые алюминийорганические соединения. Одним из лучших восстановителей служит трис(*трет*-бутоксигидроалюминат лития, образующийся при взаимодействии алюмогидрида лития с *трет*-бутиловым спиртом.



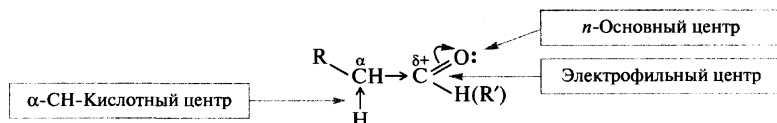
18.4. Химические свойства

Двойная связь $C=O$, подобно связи $C=C$, представляет собой комбинацию σ - и π -связей. Существенным отличием ее от двойной углерод-углеродной связи является высокая полярность. Наибольший вклад в поляризацию связи $C=O$ вносят более поляризуемые p -электроны. Энергия связи $C=O$ (708 кДж/моль) больше, чем связи $C=C$ (620 кДж/моль), а ее длина (0,121 нм) меньше, чем длина связи $C=C$ (0,134 нм). Атом углерода карбонильной группы имеет тригональную конфигурацию, и его валентные углы близки к 120° . Ниже показаны геометрические параметры молекул формальдегида и ацетальдегида:

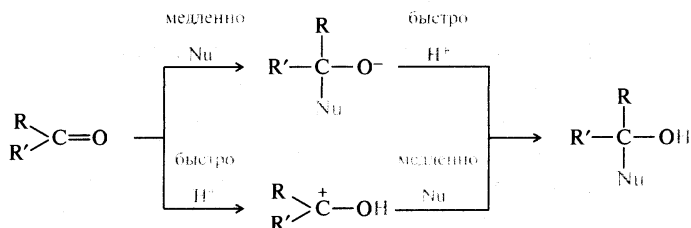


Химия альдегидов и кетонов исключительно разнообразна. Многочисленные реакции, в которые способны вступать карбонильные соединения, позволяют получать вещества многих классов. В молекулах карбонильных соединений имеется несколько реакционных центров:

- Электрофильный центр — карбонильный атом углерода, возникновение частичного положительного заряда на котором обусловлено полярностью связи $C=O$. Электрофильный центр участвует в реакциях нуклеофильного присоединения.
- Основной центр — атом кислорода с неподеленными парами электронов. С участием основного центра осуществляется кислотный катализ в реакциях присоединения, а также в процессе енолизации.
- α -СН-Кислотный центр, возникновение которого обусловлено индуктивным эффектом карбонильной группы. При участии СН-кислотного центра протекают многие реакции карбонильных соединений, в частности реакции конденсации.
- Связь $C-H$ в альдегидной группе, разрывающаяся в реакциях окисления.
- Ненасыщенные и ароматические углеводородные радикалы, подвергающиеся атаке электрофильными или нуклеофильными реагентами.



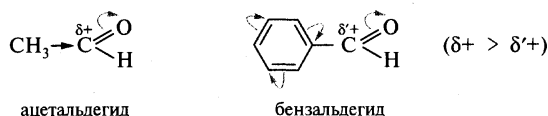
Нуклеофильное присоединение — наиболее характерная реакция карбонильных соединений. В большинстве случаев эта реакция осуществляется по одной из двух схем:



В обоих случаях медленной (скоростьюопределяющей) стадией является стадия присоединения нуклеофила. Большинство реакций нуклеофильного присоединения обратимы.

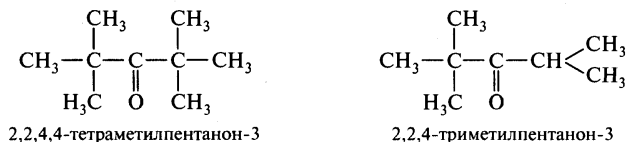
Чем больше частичный положительный заряд на карбонильном атоме углерода, тем легче он атакуется нуклеофильной частицей, поэтому электроноакцепторные заместители повышают реакционную способность альдегидов и кетонов, а электронодонорные снижают. Кетоны в целом менее реакционноспособны, чем альдегиды, поскольку суммарное электронодонорное влияние двух углеводородных радикалов в молекуле кетона сильнее по сравнению с одним радикалом в молекуле альдегида.

В ароматических соединениях бензольное кольцо, находящееся в сопряжении с карбонильной группой, проявляет более сильное электронодонорное действие, чем алкильный радикал. За счет положительного мезомерного эффекта бензольного кольца снижается частичный положительный заряд на карбонильном атоме углерода:



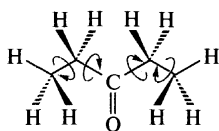
Вследствие сказанного ароматические альдегиды и кетоны менее реакционноспособны, чем алифатические.

Стерические факторы также оказывают определенное влияние на реакционную способность карбонильных соединений: объемные радикалы затрудняют подход нуклеофила к карбонильному атому углерода и, следовательно, снижают скорость реакций. Некоторые реакции присоединения в этих случаях вообще не осуществляются. Например, 2,2,4,4-тетраметилпентанон-3 и 2,2,4-триметилпентанон-3, имеющие объемные *трет*-бутильные и изопропильный радикалы, не вступают во многие реакции присоединения.

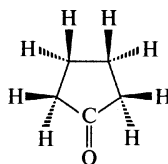


По тем же причинам циклические кетоны, у которых конформационная подвижность радикалов существенно ограничена, более реакционноспособны, чем их ациклические аналоги. Например, циклопентанон значительно активнее, чем пентанон-3, в молекуле которого осуществляется свободное вра-

щение вокруг всех углерод-углеродных связей, вследствие чего приближение нуклеофильной частицы к карбонильной группе затрудняется.

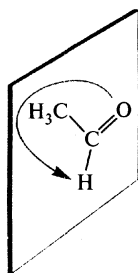
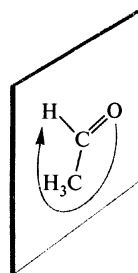
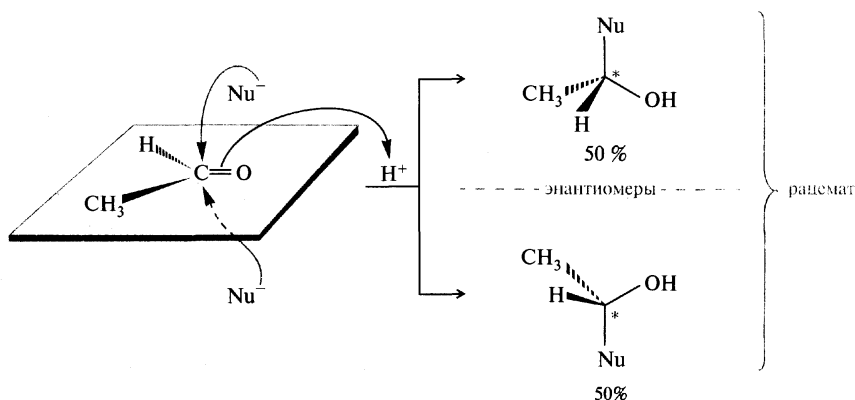


пентанон-3



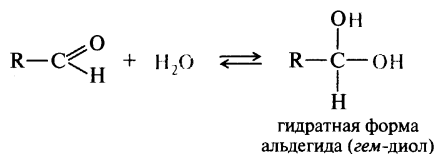
циклопентанон

Молекулы альдегидов (кроме формальдегида) и несимметричных кетонов прохиральны, две стороны плоской части их молекул являются энантиотопными (*re*- и *si*-стороны). Атака нуклеофилом равновероятна с обеих сторон молекулы, поэтому в реакциях нуклеофильного присоединения образуются рацематы:

*re*-сторона молекулы ацетальдегида*si*-сторона молекулы ацетальдегида

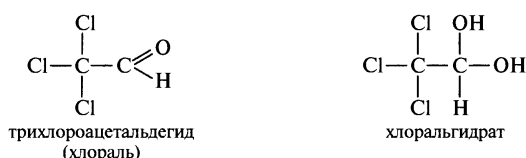
18.4.1. Реакции с кислородсодержащими нуклеофилами

Реакция с водой. Альдегиды и в значительно меньшей степени кетоны обратимо присоединяют воду, образуя *гидратные формы* (*гем*-диолы):

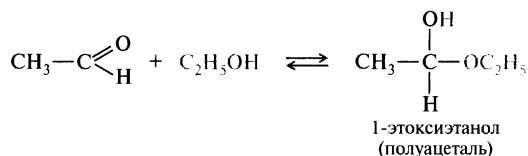


Положение равновесия в этой реакции зависит от реакционной способности карбонильного соединения. Формальдегид в водном растворе при 25 °С гидратирован практически на 100%, ацетальдегид и пропаналь — на 51 и 46% соответственно; в водном растворе ацетона гидратная форма практически отсутствует.

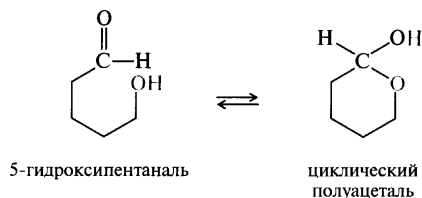
Галогенированные в α-положение альдегиды и кетоны имеют высокое содержание гидратных форм в водных растворах. Трихлороацетальдегид (хлораль) образует устойчивую кристаллическую гидратную форму — **хлоральгидрат**, отщепить от молекулы которого воду можно только при действии концентрированной серной кислотой. Хлоральгидрат применяется в медицине, обладает снотворным, противосудорожным и анестезирующим действием, входит в состав зубных капель «Дента».



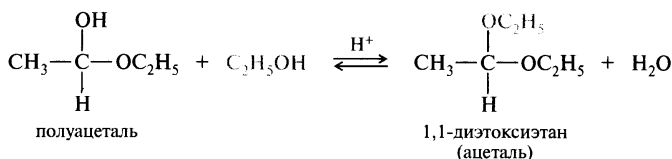
Реакция со спиртами. Спирты обратимо присоединяются к альдегидам с образованием *полуацеталей*. В спиртовых растворах альдегидов полуацетали находятся в равновесии с карбонильными соединениями. Так, в этанольном растворе ацетальдегида содержится около 30% полуацетали (в расчете на альдегид):



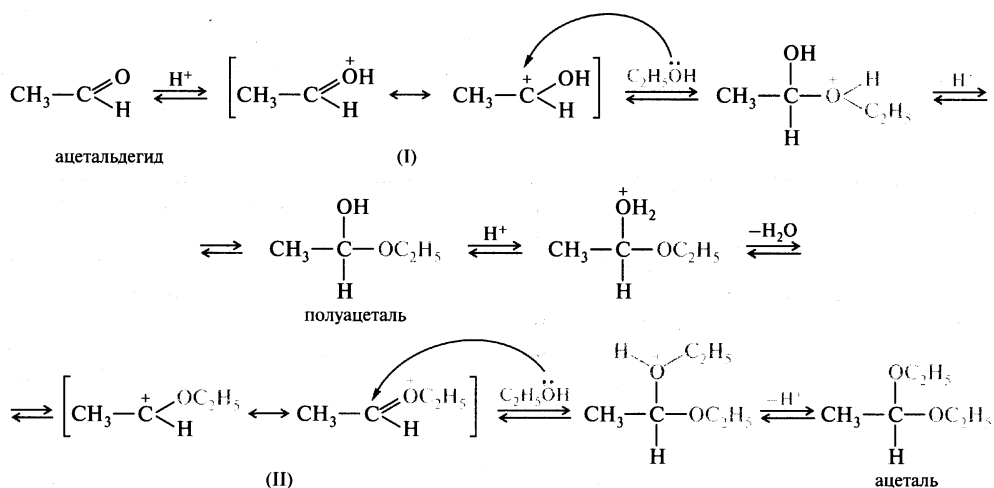
Полуацетали обычно не выделяют из реакционной смеси из-за их неустойчивости. Исключение составляют циклические полуацетали, образующиеся самопроизвольно из γ- и δ-гидроксиальдегидов. Например, доля циклического полуацетали в его равновесной смеси с 5-гидроксипентаналем составляет 94%:



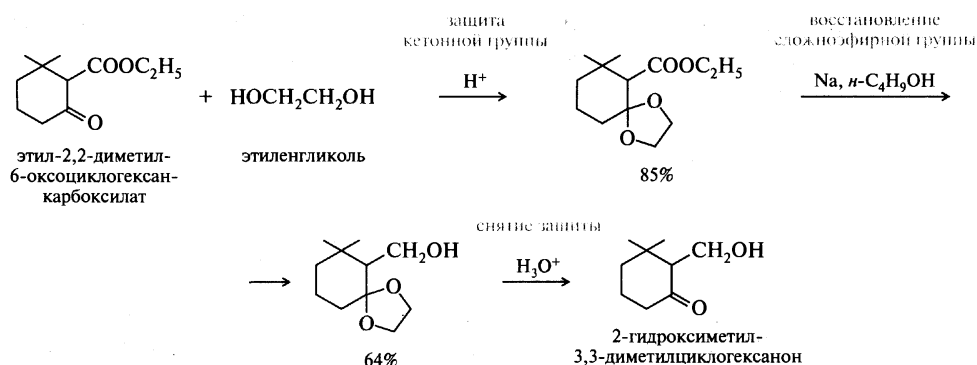
Полуацетали при взаимодействии со второй молекулой спирта превращаются в *ацетали*:



Ацетали получают из альдегидов или кетонов в присутствии кислоты. Реакция начинается с протонирования молекулы карбонильного соединения, протонированная форма альдегида (I) легче взаимодействует с таким слабым нуклеофилом, как молекула спирта. После присоединения спирта происходит отщепление протона (возврат катализатора) от оксониевого иона и образуется полуацеталь. Дальнейшее превращение полуацетала в ацеталь протекает только в условиях кислотного катализа и представляет собой реакцию мономолекулярного нуклеофильного замещения. Молекула полуацетала протонируется по гидроксильной группе, которая при этом превращается в хорошую уходящую группу — молекулу воды. После отщепления воды возникает карбокатион (II), стабилизированный при участии неподеленной пары электронов атома кислорода этоксигруппы. К карбокатиону присоединяется нуклеофил (молекула спирта), затем отщепляется протон, и образуется конечный продукт.



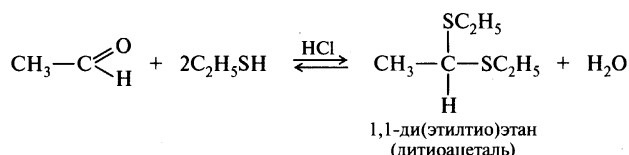
Образование ацеталей является обратимой реакцией, поэтому ацетали способны гидролизоваться в кислой среде. К щелочному гидролизу они устойчивы, что позволяет использовать реакцию ацетализации для защиты карбонильной группы. Обычно в целях защиты получают циклические ацетали, используя в качестве реагента этиленгликоль. По приведенной ниже последовательности реакций можно проследить осуществление селективного восстановления сложноэфирной группы при одновременном сохранении в молекуле кетонной группы:



Образование циклических ацеталей можно использовать также для защиты 1,2- и 1,3-диольных фрагментов молекул, что широко применяется в химии углеводов.

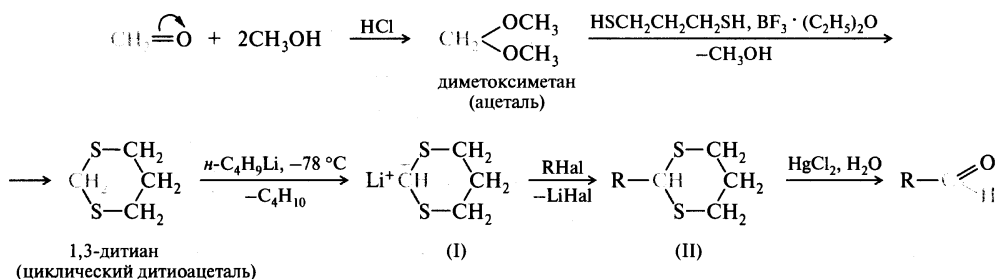
18.4.2. Реакции с серосодержащими нуклеофилами

Реакция с тиолами. Альдегиды и кетоны взаимодействуют с тиолами в кислой среде, образуя *дитиоацетали*:

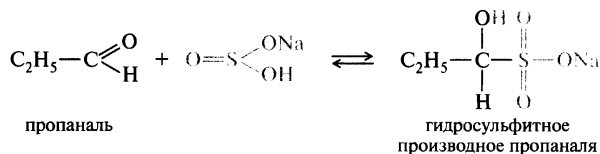


Дитиоацетали устойчивы к действию оснований и довольно трудно гидролизуются в кислой среде. Для их расщепления используют соединения ртути и кадмия. Образование дитиоацеталей используется в целях защиты карбонильной группы альдегидов и кетонов.

Алкилирование дитиоацеталей. Дитиоацетали обладают СН-кислотными свойствами, поэтому при действии сильных оснований, например, литийорганических соединений, они отщепляют протон, образуя карбанион, отрицательный заряд которого делокализуется при участии *3d*-орбиталей атома серы. В результате происходит обращение полярности реакционного центра: карбонильный атом углерода (электрофильный центр) превращается в карбанион (I), обладающий нуклеофильными свойствами. Далее карбанион (I) алкилируется галогеноалканом, и после расщепления замещенного тиоацетала (II) образуется новое карбонильное соединение. На приведенной схеме показано, как из формальдегида получают другие альдегиды:



Реакция с гидросульфитом натрия. Альдегиды и кетоны при взаимодействии с гидросульфитом натрия образуют *гидросульфитные производные* (α -гидроксисульфонаты натрия):

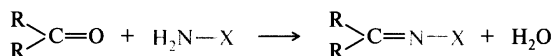


В эту реакцию вступают большинство альдегидов, метилкетоны и циклические кетоны. Реакцию проводят с насыщенным раствором гидросульфита

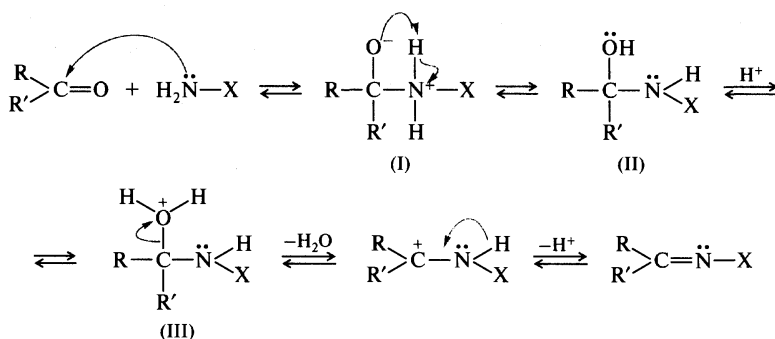
натрия, при этом выпадает в осадок кристаллическое гидросульфитное производное альдегида или кетона. Гидросульфитные производные гидролизуются в исходные соединения в кислой или щелочной среде, их образование используют в целях выделения из смеси и очистки карбонильных соединений.

18.4.3. Реакции с азотсодержащими нуклеофилами

Альдегиды и кетоны взаимодействуют с различными соединениями, содержащими аминогруппу, при этом нуклеофильное присоединение чаще всего сопровождается отщеплением воды:



Реакция катализируется как кислотами, так и основаниями, соответственно и гидролиз полученных производных может осуществляться в кислой и щелочной средах. Присоединение нуклеофила к карбонильному соединению протекает через биполярный ион (I) и приводит к образованию неустойчивого *гем*-аминоспирта (II), который затем подвергается дегидратации в конечный продукт. Такой ход реакций альдегидов и кетонов с соединениями, содержащими аминогруппу, обуславливает их общее название как *реакций присоединения—отщепления*:



Скорость реакций присоединения—отщепления зависит от pH среды. При сравнительно высоких значениях pH медленной (скоростьюопределяющей) стадией является отщепление воды от протонированной формы *гем*-аминоспирта (III). По мере увеличения кислотности среды концентрация катиона (III) возрастает и скорость реакции растет. При низких значениях pH медленной стадией является взаимодействие карбонильного соединения с нуклеофилом. Это связано с тем, что в сильнокислой среде нуклеофил XNH_2 существует в виде неактивного аммониевого иона XNH_3^+ . Таким образом, кривая зависимости скорости реакции от pH среды имеет колоколообразную форму, как это показано на примере реакции образования оксима ацетона $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{NOH}$ (рис. 18.1). Оптимум процесса в данном случае приходится на $\text{pH} \sim 4$.

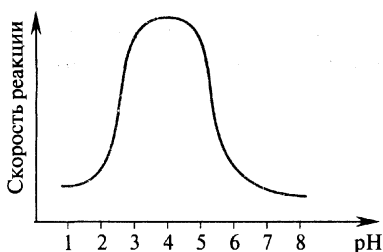
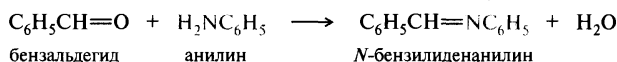


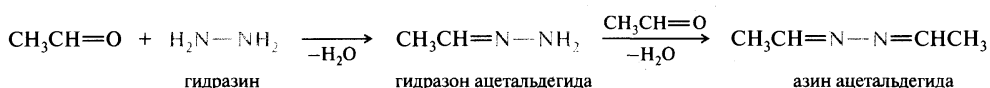
Рис. 18.1. Зависимость скорости реакции образования оксима ацетона pH среды

Реакция с аминами. При взаимодействии альдегидов и кетонов с первичными аминами образуются *N*-замещенные *имины* (основания Шиффа):

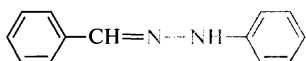


Имины, полученные из алифатических аминов и алифатических карбонильных соединений, обычно малоустойчивы, быстро разлагаются или полимеризуются. Производные ароматических аминов или ароматических альдегидов более стабильны. Образование иминов происходит в ряде биохимических реакций, например, на одной из стадий зрительного цикла.

Реакция с гидразинами. При взаимодействии альдегидов и кетонов с гидразином и замещенными гидразинами получают *гидразоны*. Свободная аминогруппа гидразона способна вступать в реакцию со второй молекулой карбонильного соединения с образованием *азина*, поэтому гидразоны в большинстве случаев бывает трудно выделить.



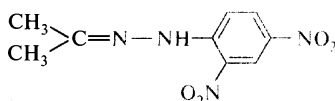
Замещенные гидразины, особенно арилгидразины, образуют в реакциях с карбонильными соединениями устойчивые гидразоны. Арилгидразоны представляют собой хорошо кристаллизующиеся соединения с четкими температурами плавления, благодаря чему их можно использовать для идентификации карбонильных соединений.



фенилгидразон бензальдегида,
т. пл. 158 °С



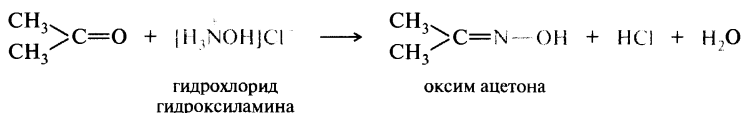
4-нитрофенилгидразон пропаналя,
т. пл. 124 °С



2,4-динитрофенилгидразон ацетона,
т. пл. 126 °С

С помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии 2,4-динитрофенилгидразонов проведено количественное определение альдегидов и кетонов, образующихся в атмосфере при фотохимическом окислении углеводородов.

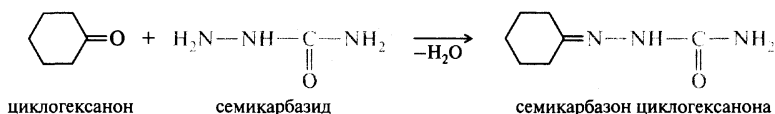
Реакция с гидроксиламином. При взаимодействии альдегидов и кетонов с гидроксиламином получают соответствующие *оксимы*, например:



Оксимы представляют собой кристаллические вещества, однако из-за низких температур плавления они не пригодны для идентификации альдегидов или кетонов. Образование оксимов лежит в основе *оксимного титрования*,

используемого в фармацевтическом анализе для количественного определения достаточно активных альдегидов и кетонов, например, таким методом определяют камфору. Альдегид или кетон вводят в реакцию с гидрохлоридом гидроксиламина, выделившийся при этом хлороводород оттитровывают щелочью.

Реакция с семикарбазидом. При взаимодействии альдегидов и кетонов с семикарбазидом получают *семикарбазоны*:

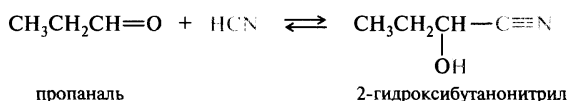


Семикарбазоны — кристаллические вещества с четкими температурами плавления, и поэтому, как и гидразоны, их используют для идентификации альдегидов и кетонов. Некоторые семикарбазоны применяют в качестве лекарственных средств.

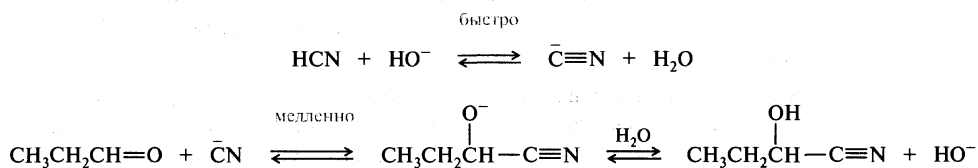
18.4.4. Реакции с углеродсодержащими нуклеофилами

В результате взаимодействия альдегидов и кетонов с углеродсодержащими нуклеофилами наращивается углеродный скелет карбонильного соединения, благодаря чему эти реакции имеют широкое применение в синтетической органической химии. Такими нуклеофилами служат циановодородная кислота, реактивы Гриньяра, различные соединения с выраженными СН-кислотными свойствами.

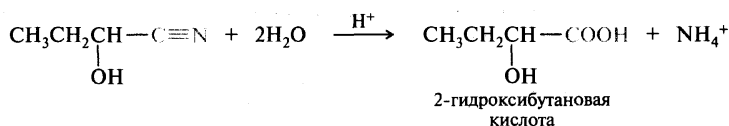
Присоединение циановодородной кислоты. Реакция приводит к образованию *гидроксинитрилов* и позволяет удлинить углеродную цепь на один атом углерода:



Реакция катализируется основаниями, потому что в слабой циановодородной кислоте концентрация активных нуклеофильных частиц — цианид-ионов — очень низка. Медленной стадией является присоединение цианид-иона.

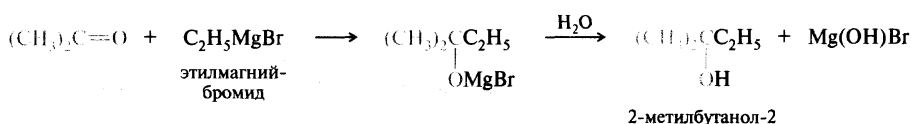
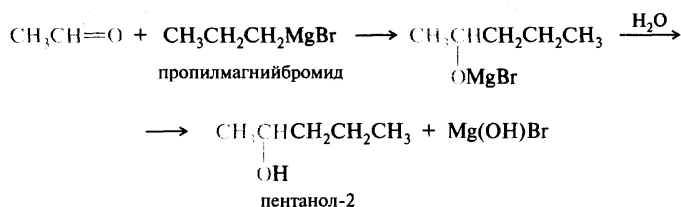


Гидроксинитрилы гидролизуются в кислой среде в α-гидроксикарбоновые кислоты:



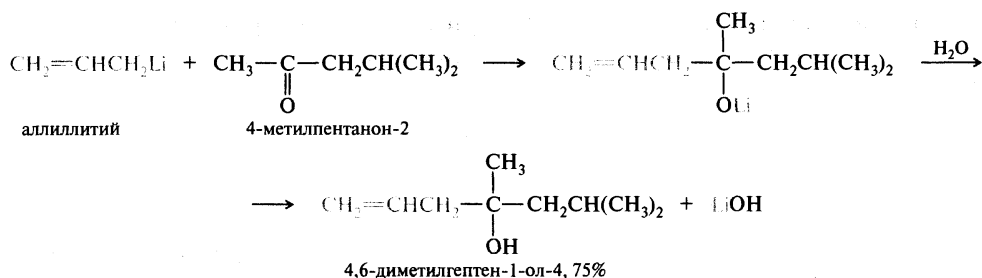
Присоединение магнийорганических соединений. Взаимодействие альдегидов и кетонов с магнийорганическими соединениями RMgHal (*реактивами*

Гриньяра) является одним из универсальных способов синтеза спиртов: из формальдегида получают первичные спирты, из других альдегидов — вторичные, а из кетонов — третичные:



На первой стадии реакции, которая проводится обычно в среде безводного диэтилового эфира, происходит нуклеофильное присоединение магнийорганического соединения к альдегиду или кетону. На следующем этапе образовавшийся магниевый спирт гидролизуют разбавленной минеральной кислотой или, если образующийся спирт чувствителен к действию кислоты, раствором хлорида аммония.

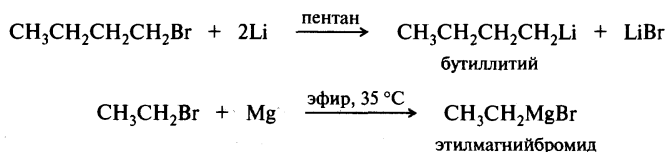
Аналогично магнийорганическим соединениям происходит присоединение литийорганических соединений:



Литийорганические соединения более реакционноспособны, чем реактивы Гриньяра, поэтому их применяют в реакциях с малоактивными карбонильными соединениями.

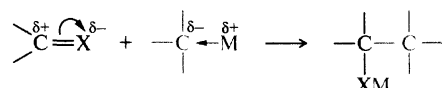
Металлоорганические соединения. Соединения этого класса характеризуются наличием связи углерод—металл (ковалентной или ионной). Магний- и литийорганические соединения являются наиболее важными типами металлоорганических соединений.

Универсальным методом получения литий- и магнийорганических соединений является взаимодействие металлов с алкил- или арилгалогенидами в безводном апротонном растворителе. Для получения литийорганических соединений обычно используют низшие алканы; магнийорганические соединения чаще получают в безводных простых эфирах (диэтиловом эфире или тетрагидрофуране):



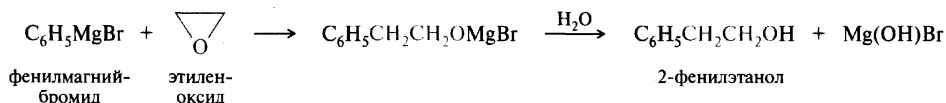
Доказано, что реакции образования магнийорганических соединений протекают по радикальному механизму. Вероятно, таков же механизм образования литийорганических соединений.

Связь углерод—металл в органических соединениях магния и лития сильно полярна, причем электронная плотность ее смещена в сторону более электроотрицательного атома углерода. Магний- и литийорганические соединения проявляют сильные основные и нуклеофильные свойства. Они легко присоединяются к полярным кратным связям $C=O$, $C=S$, $C=N$, при этом алкильные или арильные радикалы связываются с положительным концом диполя:

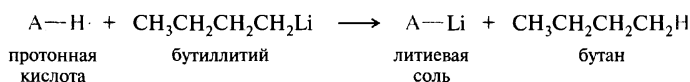

$$M = \text{Li или MgHal}$$

Эти реакции приводят к наращиванию углеродного скелета и используются в органическом синтезе, как, например, описанные выше реакции с карбонильными соединениями.

Металлоорганические соединения способны осуществлять нуклеофильную атаку и на тетрагональные атомы углерода, и в качестве субстратов в этом случае могут выступать алкил- и арилгалогениды, эфиры серной кислоты, сульфонаты, эпоксиды и т. д. Например, при взаимодействии эпоксидов с магниорганическими соединениями образуются первичные спирты, а углеродный скелет молекулы увеличивается на два атома:

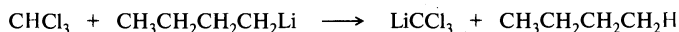


Магний- и литийорганические соединения обладают сильными основными свойствами, реагируют с различными протонными кислотами (CH-, NH-, OH-, SH-кислотами), превращаясь в алканы. Таким способом можно получать магниевые и литиевые соли разнообразных слабых кислот — алкоголяты, феноляты, тиоляты, амиды щелочных металлов, например:



Без преувеличения можно сказать, что литийалкилы — самые сильные из известных оснований. Они способны отщеплять протон от самых слабых кислот — углеводов (аренов, алкинов), аминов и т. п. Эти реакции практически необратимы, поскольку литий-органические соединения, как основания, соответствуют такие слабые кислоты, как алканы ($pK_a 40-45$).

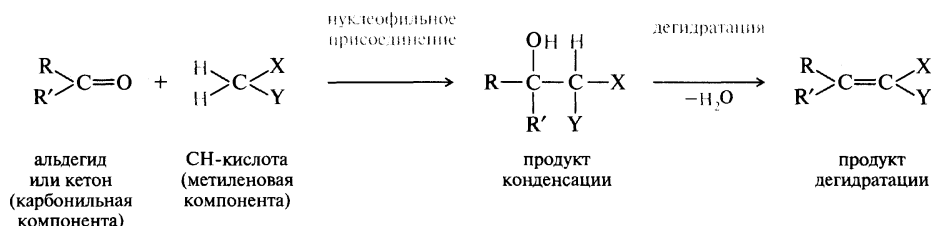
Основные свойства у литий- и магнийорганических соединений выражены в большей степени, чем нуклеофильные. Благодаря этому при низких температурах с помощью литий-алкилов удастся отщеплять протоны от соединений, имеющих различные электрофильные центры. Например, при взаимодействии хлороформа с бутиллитием в тетрагидрофуране происходит отрыв протона от молекулы хлороформа, а не замещение галогена:



Высокая активность металлоорганических соединений предъявляет повышенные требования к технике эксперимента — работа с литий- и магниорганическими соединениями проводится в бескислородной атмосфере, с применением тщательно высушенной посуды и безводных растворителей.

С соединениями, обладающими СН-кислотными свойствами, альдегиды и кетоны способны вступать в различные реакции конденсации. Соединение,

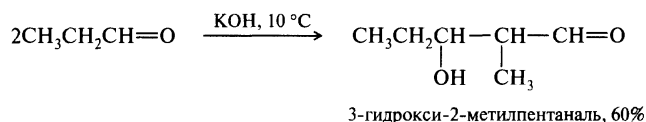
содержащее подвижный водород, в этих реакциях выступает в качестве нуклеофильного реагента и называется *метиленовой компонентой*, а альдегид или кетон — *карбонильной компонентой*. Реакции присоединения часто сопровождаются отщеплением воды.



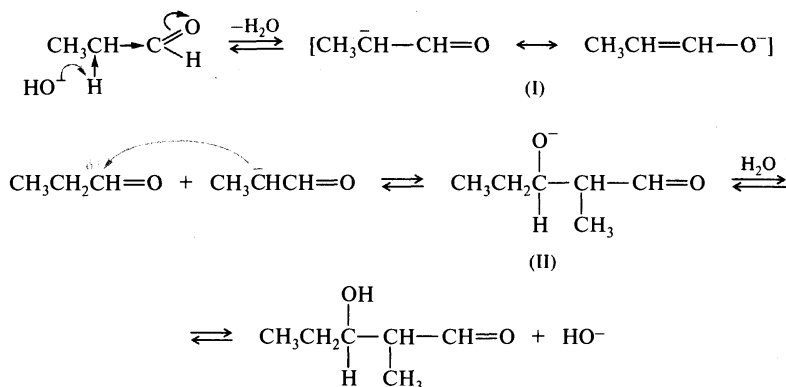
где X и Y — электроноакцепторные заместители (один или два).

Реакции конденсации карбонильных соединений протекают в условиях кислотного и основного катализа.

Альдольная конденсация. Реакция протекает при действии на альдегиды или кетоны разбавленных щелочей. При этом одна молекула альдегида представляет собой карбонильную компоненту, а другая — метиленовую.



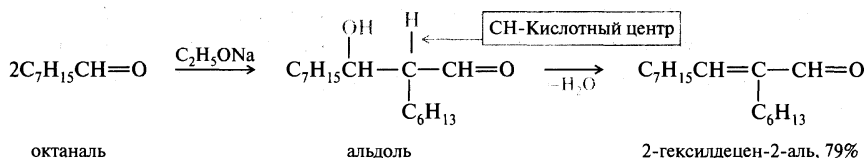
При действии основания альдегид отщепляет протон от α-СН-кислотного центра и превращается в карбанион (I), заряд в котором делокализован за счет сопряжения. Карбанион, являясь сильным нуклеофилом, присоединяется к другой молекуле альдегида. Стабилизация образовавшегося аниона (II) происходит за счет отщепления протона от какой-либо слабой кислоты, например воды.



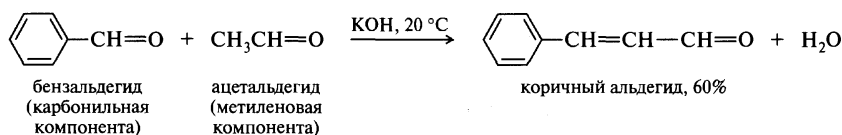
Альдольная конденсация — обратимая реакция, обратный процесс называется *альдольным расщеплением* (ретроальдольной реакцией).

Если альдольная конденсация сопровождается отщеплением воды (это часто происходит при повышенной температуре), то такая реакция называется *кетоновой конденсацией*. Протеканию реакции дегидратации способствует на-

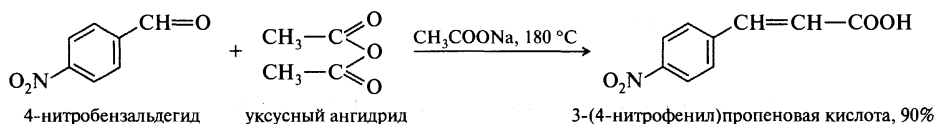
личие в альдоле α -СН-кислотного центра и π, π -сопряжения в образующемся α, β -ненасыщенном альдегиде или кетоне:



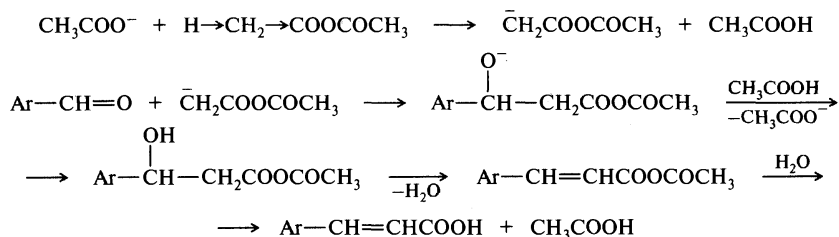
Реакции альдольной или кротоновой конденсации часто проводятся в смешанном варианте, когда карбонильная и метиленовая компоненты — разные соединения. Подбор партнеров для этих реакций осуществляется исходя из того, что карбонильная компонента должна иметь высокую реакционную способность в реакциях нуклеофильного присоединения, обычно это различные альдегиды. В то же время метиленовая компонента должна обладать достаточно высокой СН-кислотностью, поэтому ею могут быть разнообразные альдегиды или кетоны, имеющие α -атом водорода. Правильный выбор реагентов позволяет свести к минимуму побочные реакции — самоконденсацию метиленовой компоненты, альтернативную смешанную конденсацию. Например, ароматические альдегиды не имеют α -атома водорода и могут быть только карбонильными компонентами:



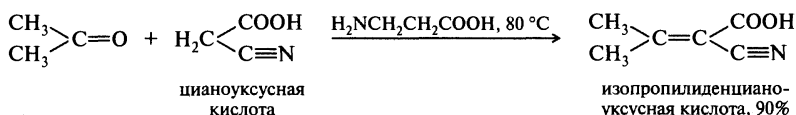
Конденсация альдегидов с ангидридами карбоновых кислот. В реакции, аналогичные альдольной или кротоновой конденсации, в роли метиленовой компоненты вступают не только альдегиды или кетоны, но и соединения других классов, обладающие СН-кислотными свойствами. При взаимодействии ароматических альдегидов с ангидридами карбоновых кислот, имеющими α -атом водорода, образуются α, β -ненасыщенные карбоновые кислоты типа коричной (3-фенилпропеновой). Основными катализаторами в этой реакции служат натриевые или калиевые соли карбоновых кислот, а также карбонаты калия и натрия:



Такая конденсация известна под названием реакции Перкина (1868). Ее механизм по сути своей аналогичен механизму кротоновой конденсации:

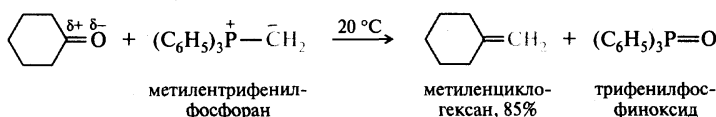


Конденсация с сильными СН-кислотами. В тех случаях, когда метиленовая компонента имеет довольно высокую СН-кислотность (pK_a 9—13) конденсацию типа альдольной можно осуществить при катализе аммиаком или органическими основаниями (алифатическими аминами, аминокислотами, азотсодержащими гетероциклическими соединениями — пиридином, пиперидином, хинолином):



В качестве метиленовой компоненты в подобной конденсации, известной как реакция Кнёвенагеля, используют обычно вещества общей формулы $\text{X}-\text{CH}_2-\text{Y}$, где X и(или) Y — сильные электроноакцепторные группы (табл. 18.2).

Присоединение илидов фосфора. При взаимодействии альдегидов и кетон с фосфоранами (илидами фосфора) образуются алкены:



Эта реакция, известная под названием реакции Виттига (1954), является одним из лучших способов получения алкенов, особенно терминальных (с двойной связью на конце углеродной цепи).

Илиды фосфора получают в две стадии из первичных или вторичных алкилгалогенидов и трифенилфосфина. Вначале из упомянутых соединений образуется четвертичная фосфониевая соль; при обработке соли сильным основанием получают илиды фосфора. В качестве оснований обычно используются литийорганические соединения, гидрид, амид или алкоксид натрия:

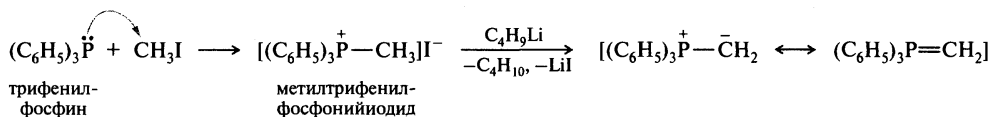
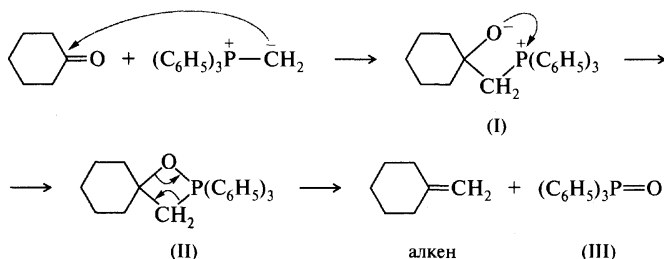


Таблица 18.2. Метиленовые компоненты в реакции Кнёвенагеля

Название	Формула	pK_a СН-кислоты
Малоновая кислота	$\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	
Малоновый эфир	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OOC}-\text{CH}_2-\text{COOC}_2\text{H}_5$	13
Ацетоуксусный эфир	$\text{CH}_3-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{COOC}_2\text{H}_5$	11
Цианоуксусная кислота	$\text{N}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	
Цианоуксусный эфир	$\text{N}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{COOC}_2\text{H}_5$	9
Нитрометан	CH_3-NO_2	10,6
Малонитрил	$\text{N}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{N}$	11—12

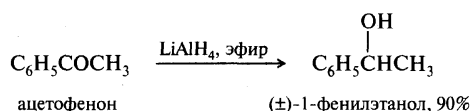
Илиды являются нуклеофильными реагентами. Присоединяясь к карбонильной группе, они образуют биполярный ион (I), который затем замыкается в четырехчленный цикл — оксафосфетан (II). Последний элиминирует фосфиноксид (III) и превращается в алкен:



18.4.5. Восстановление

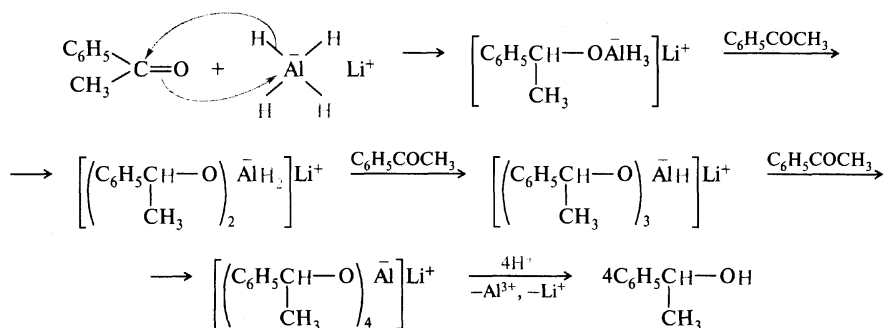
Карбонильные соединения могут быть восстановлены в спирты. Альдегиды восстанавливаются в первичные спирты, кетоны — во вторичные. Некоторые методы позволяют восстановить карбонильную группу в метиленовую.

Восстановление комплексными гидридами металлов. Важнейшими современными способами восстановления карбонильных соединений в спирты является использование в качестве восстановителей комплексных гидридов металлов — алюмогидрида лития $\text{Li}[\text{AlH}_4]$, борогидрида натрия $\text{Na}[\text{BH}_4]$ и их производных — триметоксиалюмогидрида лития $\text{Li}[\text{AlH}(\text{OCH}_3)_3]$, цианоборогидрида натрия $\text{Na}[\text{B}(\text{CN})\text{H}_3]$, триэтилборогидрида лития $\text{Li}[\text{BH}(\text{C}_2\text{H}_5)_3]$ и др., например:

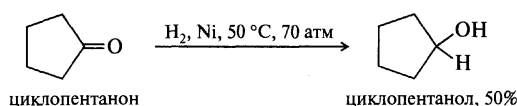


Хорошие результаты также дает использование гидридов алюминия и бора и их производных. Ценность метода состоит в том, что в этих условиях не восстанавливаются кратные связи $\text{C}=\text{C}$ и $\text{C}\equiv\text{C}$ (хотя сопряженные с карбонильной группой двойные связи иногда восстанавливаются). Следует учитывать, что цианогруппа $-\text{C}\equiv\text{N}$, нитрогруппа $-\text{NO}_2$ и сложноэфирная группа $-\text{COOR}$ восстанавливаются гидридами металлов легче карбонильных групп альдегидов и кетонов. Алюмогидрид лития разлагается водой и спиртами, поэтому реакцию проводят в безводных растворителях. Борогидрид натрия устойчив к действию протонных растворителей, и восстановление ими проводят в спиртовых растворах и даже в воде.

Ключевой стадией является нуклеофильное присоединение комплексного аниона к карбонильной группе, при этом гидрид-ион присоединяется к карбонильному атому углерода. Все атомы водорода комплексного аниона расходуются на восстановление, на каждой из четырех последовательных стадий в качестве восстановителя выступает новый анион.

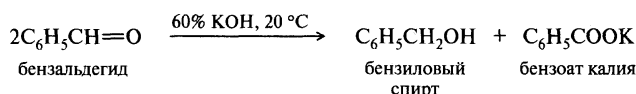


Каталитическое гидрирование. Альдегиды и кетоны восстанавливаются в спирты путем каталитического гидрирования:

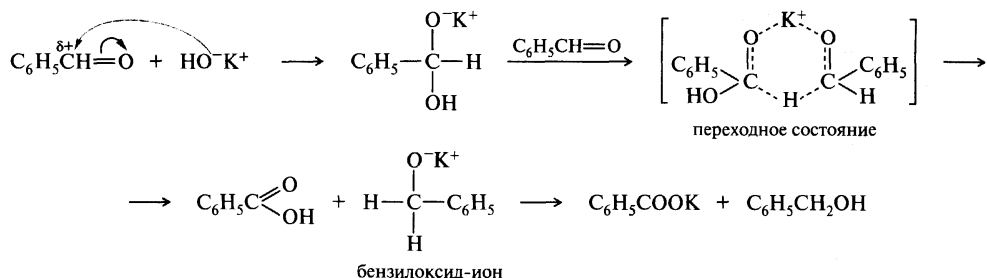


Наряду с карбонильной группой могут восстанавливаться связи $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}\equiv\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$, $\text{C}\equiv\text{N}$, нитрогруппа, сложноэфирная группа.

Диспропорционирование. Альдегиды, у которых отсутствует подвижный водород у α -атома углерода, при действии концентрированного раствора щелочи подвергаются диспропорционированию — реакции Канниццаро (1853). При этом половина всего количества альдегида восстанавливается в спирт, а другая — окисляется в карбоновую кислоту:

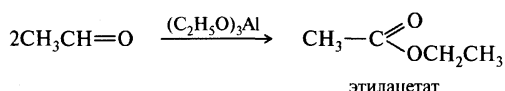


Вначале молекула альдегида присоединяет в качестве нуклеофила гидроксид-ион. Медленной стадией реакции является перенос гидрид-иона от образовавшегося на первой стадии аниона к другой молекуле альдегида. Именно на этой стадии молекула альдегида — донор гидрид-иона — окисляется, а молекула, присоединяющая гидрид-ион, восстанавливается. На последней стадии происходит перенос протона от сильной кислоты (бензойная кислота) к сильному основанию (бензилоксид-ион).



Катион металла стабилизирует шестизвенное переходное состояние. Если в реакционную смесь добавить 18-краун-6 (краун-эфир, см. 16.4.1), который образует с металлом прочный комплекс, то выход продуктов резко снижается.

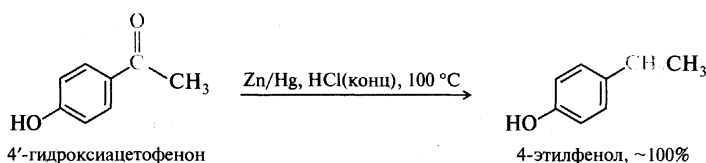
Реакция Тищенко. В присутствии алкоголятов алюминия альдегиды превращаются в сложные эфиры:



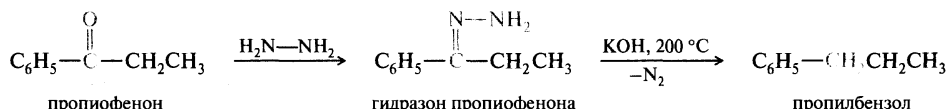
В этой реакции происходит диспропорционирование альдегида: часть его восстанавливается с образованием спиртовой составляющей сложного эфира, а часть — окисляется и превращается в кислотную составляющую. Такая окислительно-восстановительная реакция открыта В. Е. Тищенко (1906) и носит его имя. Этому превращению подвергаются не только альдегиды, у которых отсутствует СН-кислотный центр, но и альдегиды, имеющие α-атом водорода.

Механизм реакции, как и в случае реакции Канниццаро, включает в себя перенос гидрид-иона. Реакция используется для промышленного получения этилацетата.

Восстановление по Клемменсену. Амальгамированный цинк в концентрированной хлороводородной кислоте восстанавливает карбонильную группу альдегидов и кетонов в группу CH_2 :



Восстановление по Кижнеру—Вольфу. Гидразоны, получаемые *in situ* из альдегидов и кетонов, подвергаются термическому разложению в присутствии сильных оснований в среде высококипящих растворителей (например, этиленгликоля):



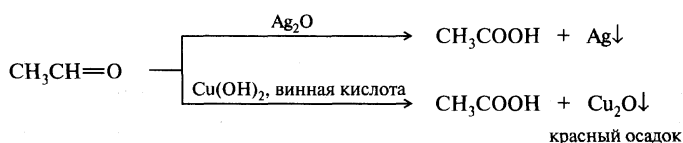
Реакции восстановления по Кижнеру—Вольфу и Клемменсену удачно дополняют друг друга: одна из них осуществляется в щелочной среде, другая — в кислой, что имеет значение при наличии в восстанавливаемом соединении тех или иных функциональных групп, которые могут быть чувствительны к действию кислоты или щелочи.

18.4.6. Окисление

Альдегиды окисляются значительно легче кетонов. Альдегиды практически любыми способами окисляются в карбоновые кислоты. Кетоны в зависимости от окислителя дают соединения разных классов, их окисление в основном сопровождается разрывом углеродного скелета.

Оксид серебра в виде аммиачного комплекса $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{OH}$, известный как *реактив Толленса*, окисляет альдегиды в карбоновые кислоты, при этом выделяется металлическое серебро, отсюда название — *реакция «серебряного*

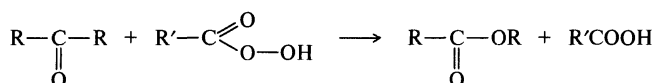
зеркала». Аналогичным образом ведет себя комплекс гидроксида меди(II) с винной кислотой — *реактив Фелинга*. Оба реагента не затрагивают двойные связи. Эти две простые в исполнении реакции применяют для обнаружения альдегидов, причем реактив Фелинга не взаимодействует с ароматическими альдегидами.



Оба реактива не являются специфическими для альдегидов, так как окислению оксидом серебра и гидроксидом меди(II) подвергаются, например, многоатомные фенолы, аминифенолы, ароматические амины, гидроксикетоны.

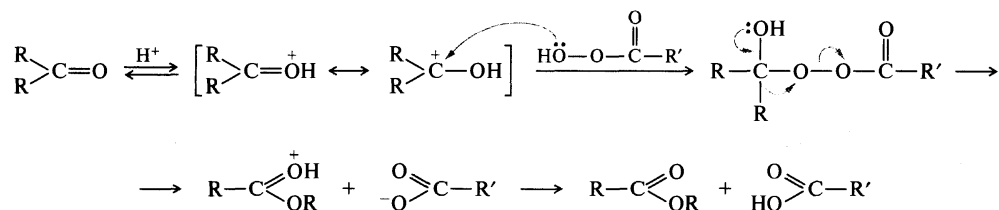
Альдегиды окисляются в кислоты также перманганатом калия в нейтральной и щелочной средах, дихроматом калия в кислой среде, оксидом хрома(VI).

Кетоны окисляются пероксидными соединениями в сложные эфиры. Метод известен как реакция Байера — Виллигера (1899).



В качестве окислителей используют пероксикислоты — пероксиуксусную $\text{CH}_3\text{C(O)OOH}$, монопероксисерную H_2SO_5 , *м*-хлоропероксибензойную $\text{m-ClC}_6\text{H}_4\text{C(O)OOH}$, пероксид водорода. Наилучшие результаты в этой реакции получаются с трифторопероксиуксусной кислотой $\text{CF}_3\text{C(O)OOH}$.

Медленной стадией реакции является присоединение пероксикислоты к протонированной форме кетона. Затем происходит отщепление аниона карбоновой кислоты с одновременной миграцией одного из радикалов кетона с образованием протонированной формы сложного эфира.

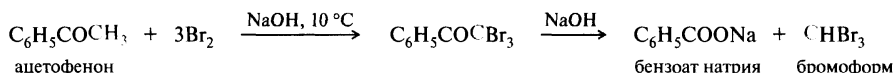


У несимметричных кетонов легкость миграции радикала R уменьшается в ряду: третичный алкил > вторичный алкил, арил > первичный алкил > метил. Электронодонорные заместители в арильном радикале облегчают миграцию, электроноакцепторные — затрудняют.

18.4.7. Галоформная реакция

Метилкетоны, а также ацетальдегид при взаимодействии с хлором, бромом или иодом в щелочной среде галогенируются по метильной группе, превращаясь в тригалогенопроизводные. Образовавшийся тригалогенкетон или

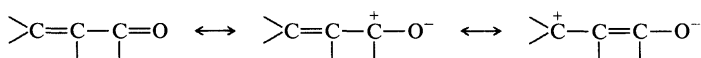
тригалогеноацетальдегид в щелочной среде расщепляется на карбоновую кислоту (в виде соли) и **галоформ** (хлороформ, бромформ, иодоформ).



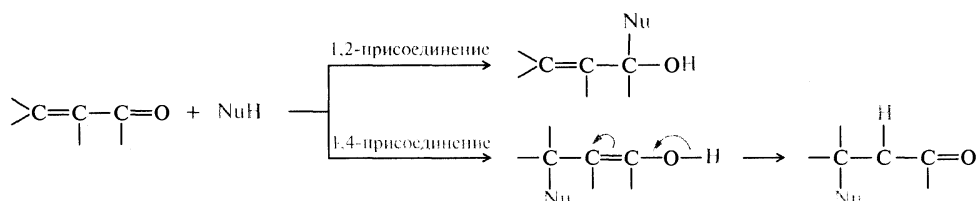
Галоформную реакцию используют как способ получения карбоновых кислот, а также для обнаружения метилкетонов и ацетальдегида. Этим целям служит *иодоформная проба*, проведение которой сопровождается образованием иодоформа CHI_3 — кристаллического вещества бледно-желтого цвета с характерным запахом. Иодоформная проба позволяет также идентифицировать этанол и вторичные спирты, имеющие в своем составе фрагмент $\text{CH}_3\text{—CH(OH)—}$. Эти спирты в условиях опыта окисляются в соответствующие карбонильные соединения.

18.4.8. Реакции α,β -ненасыщенных карбонильных соединений

В α,β -ненасыщенных альдегидах и кетонах карбонильная группа находится в сопряжении с двойной углерод-углеродной связью, взаимное влияние которых можно представить следующим набором резонансных структур:



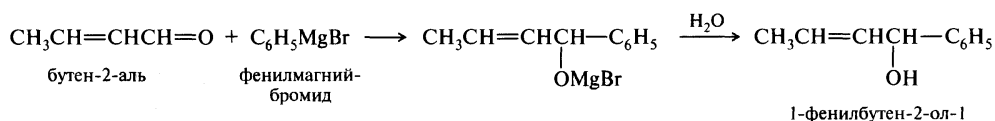
Таким распределением электронной плотности в сопряженной системе объясняется возможность присоединения нуклеофильных реагентов как по 1,2-типу, так и по 1,4-типу (сопряженное присоединение), т. е. аналогично тому, как это имеет место в сопряженных диеновых углеводородах (см. 9.3.1):



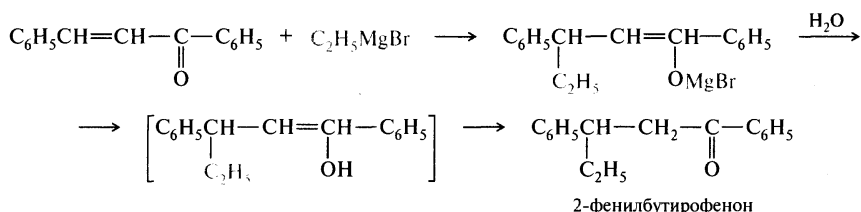
Образующийся в результате 1,4-присоединения неустойчивый енол изомеризуется в карбонильное соединение. Таким образом, 1,4-присоединение фактически сводится к присоединению по двойной углерод-углеродной связи.

Направление присоединения зависит как от типа карбонильного соединения (альдегид или кетон), так и от типа нуклеофила. Общие закономерности, позволяющие управлять реакциями, до конца не ясны.

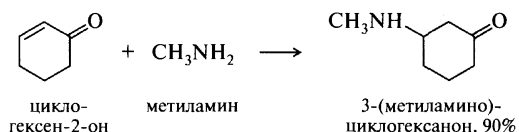
Присоединение реактивов Гриньяра к α,β -ненасыщенным альдегидам протекает в основном по 1,2-типу:



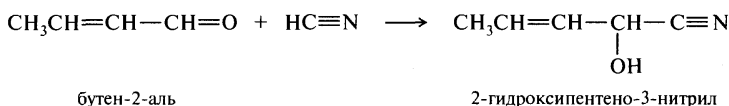
В то же время α,β -ненасыщенные кетоны присоединяют магнийорганические соединения по 1,4-типу:



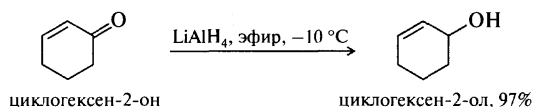
Первичные и вторичные амины к альдегидам и кетонам присоединяются по 1,4-типу:



Циановодородная кислота, наоборот, присоединяется только по 1,2-типу:



Восстановление α,β -непредельных карбонильных соединений в зависимости от восстановителя также приводит к продуктам 1,2- или 1,4-присоединения. Алюмогидрид лития, например, селективно восстанавливает карбонильную группу:



18.4.9. Хиноны

Хиноны являются своеобразными циклическими ненасыщенными дикетонами. Они представляют собой кристаллические вещества с довольно высокими температурами плавления (табл. 18.3). За счет наличия в молекулах довольно протяженных сопряженных систем хиноны имеют окраску: желтую, оранжевую, красную. Некоторые хиноны применяются в медицине, например, **бонафтон** (6-бromo-1,2-нафтохинон) — противовирусный препарат, **реозомдин** — действующее начало ревеня, противоопухолевые антибиотики, например, **адриамицин**. Хиноны участвуют в процессах биологического окисления.

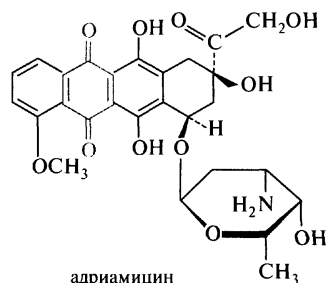
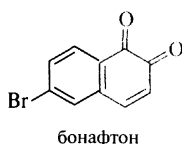
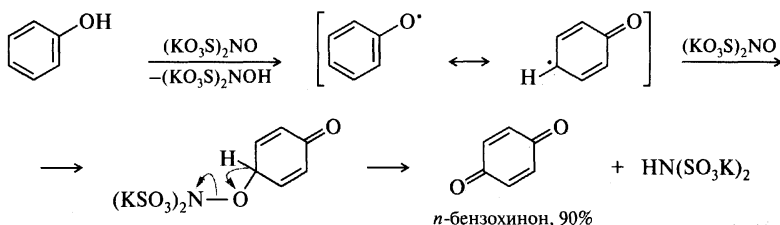


Таблица 18.3. Физические свойства некоторых хинонов

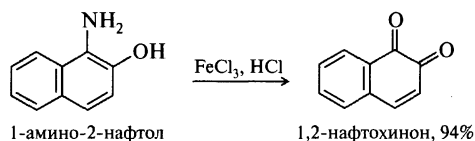
Название	Формула	Т. пл., °С	Окислительно-восстановительный потенциал E^0 , В (25 °С)
1,2-Бензохинон (о-бензохинон)		60—70 (с разл.)	0,795
1,4-Бензохинон (п-бензохинон)		116	0,711
Тетраметил-1,4-бензохинон (дурохинон)		111—112	0,466
Тетрахлоро-1,4-бензохинон (хлоранил)		290	0,742
4,4'-Дифенохинон		65	0,954
1,2-Нафтохинон		145—147	0,576
1,4-Нафтохинон		128,5	0,484
2-Метил-1,4-нафтохинон (менадион)		106	0,422
2,6-Нафтохинон		135	0,76
1,4,5,8-Нафтодихинон		220	0,972
9,10-Антрахинон		287	0,154
9,10-Фенантрахинон		206—208	0,460

Получение. Хиноны образуются при окислении ароматических соединений — фенолов, ароматических аминов, аминифенолов. Одним из распространенных методов получения хинонов является окисление соединений перечисленных классов нитрозодисульфатом калия [солью Фреми $(\text{KO}_3\text{S})_2\text{NO}$]:

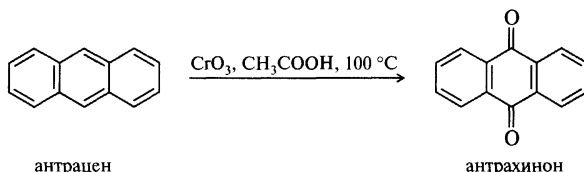


Для получения хинонов используют и другие окислители: дихромат калия в кислой среде, бромат калия, соединения серебра, пероксид водорода, гексацианоферрат(III) калия, хлорид железа(III).

Двухатомные фенолы легко окисляются в хиноны, и в этом случае меньше проблем с выбором окислителя. В качестве примера получения хинона из дифункционального соединения можно привести схему получения 1,2-нафтохинона из доступного 1-амино-2-нафтола:



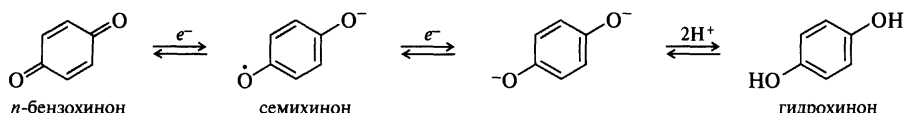
Хиноны также получают окислением многих конденсированных углеводов:



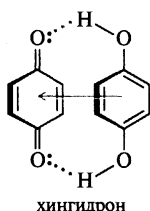
Химические свойства. Одним из важнейших химических свойств хинонов является их окислительная способность. Легкость восстановления хинонов в гидрохиноны и, следовательно, способность хинонов выступать в качестве окисляющих или дегидрирующих агентов характеризуется окислительно-восстановительным потенциалом E° , который может быть измерен потенциометрически. Электроноакцепторные заместители увеличивают окислительную способность хинонов, электронодонорные — понижают, что подтверждается на примере 1,4-бензохинона и его производных (см. табл. 18.2). 1,2-Хиноны имеют довольно большой окислительно-восстановительный потенциал, однако ввиду их низкой устойчивости они реже используются в качестве окислителей, чем 1,4-хиноны.

Восстановление хинонов может сопровождаться переносом одного электрона. Присоединение одного электрона к молекуле хинона приводит к образованию **семихинона**, т. е. анион-радикала, который после присоединения еще одного электрона превращается в дианион двухатомного фенола. В результате

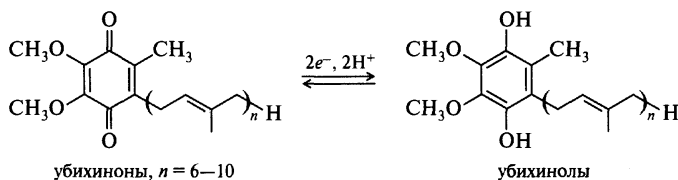
присоединения к дианиону двух протонов образуется конечный продукт восстановления — гидрохинон:



В процессе восстановления хинонов в качестве промежуточных соединений образуются окрашенные комплексы с переносом заряда — *хингидроны*, в которых молекула гидрохинона выступает в качестве донора электронов, а молекула хинона — в качестве акцептора. Комплекс стабилизирован за счет двух водородных связей (см. также 15.5):

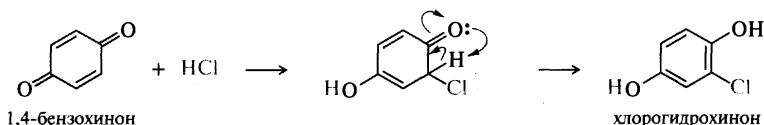


Окислительные свойства хинонов проявляются в некоторых биохимических реакциях. *Убихиноны* (коферменты Q) повсеместно распространены в животном и растительном мире; из-за наличия в молекулах гидрофобных углеводородных радикалов они концентрируются в липидных мембранах митохондрий. Убихинон — один из участников переноса электронов и протонов в цепи окислительного метаболизма, обеспечивает связывание кислорода и окислительное фосфорилирование. Как и обычные хиноны, убихиноны связывают два электрона и два протона, превращаясь в двухатомные фенолы — *убихинолы*:

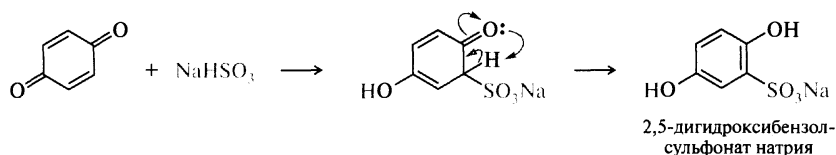


Хиноны, будучи α,β -ненасыщенными кетонами, отчасти сходны с ними по химическим свойствам. Реакции хинонов с полярными реагентами во многом похожи на реакции α,β -ненасыщенных карбонильных соединений; в результате этих реакций могут получаться продукты как 1,2-, так и 1,4-присоединения.

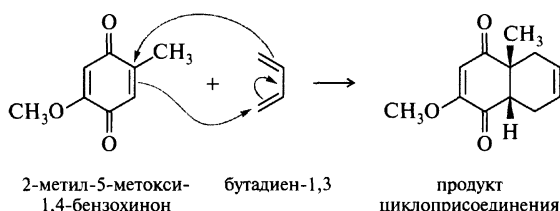
Типичными для хинонов являются реакции 1,4-присоединения. В качестве примера можно привести реакцию присоединения хлороводорода. Неароматический первичный продукт присоединения перегруппировывается в замещенный гидрохинон. Такой ход реакции обусловлен, вероятно, тем, что в результате ее возникает термодинамически более выгодный ароматический продукт.



Аналогичным образом осуществляется присоединение гидросульфита натрия с образованием соли соответствующей сульфоновой кислоты:



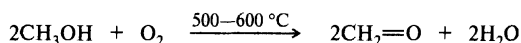
В реакциях с диеновыми углеводородами хиноны проявляют свойства диенофилов и вступают в реакции диенового синтеза, образуя продукты циклоприсоединения:



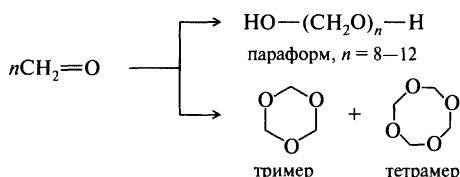
Реакции циклоприсоединения с участием хинонов используются в синтезах полициклических соединений. В частности, приведенная выше реакция является одной из стадий синтеза холестерина. Реакция стереоселективна, т. е. в продукте циклоприсоединения шестичленные циклы сочленены по *цис*-типу (оба заместителя в местах сочленения колец находятся по одну сторону кольца).

18.5. Отдельные представители

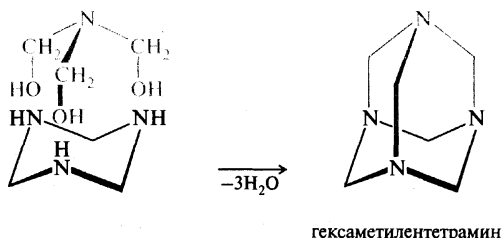
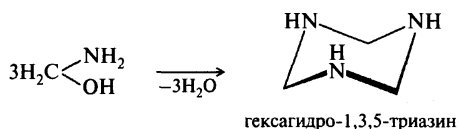
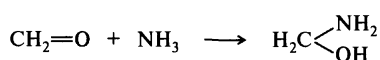
Формальдегид CH_2O — простейший и единственный газообразный альдегид, обладает резким раздражающим запахом, хорошо растворим в воде и спиртах, хуже в эфире, бензоле. Впервые получен А. М. Бутлеровым гидролизом диодометана CH_2I_2 . В промышленности формальдегид получают парофазным окислением метанола, железо-молибденовые катализаторы обеспечивают выходы до 92%:



Формальдегид склонен к полимеризации, в зависимости от условий образуется линейный олигомер (параформальдегид, или параформ) или циклические тример и тетрамер. Параформ представляет собой белый порошок, при нагревании разлагается с образованием формальдегида, поэтому используется как удобная форма хранения и транспортировки формальдегида.



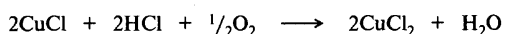
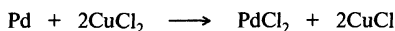
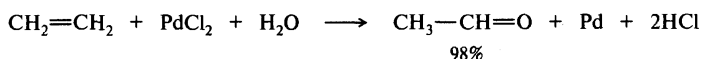
При взаимодействии формальдегида с аммиаком образуется гексаметилентетрамин (уротропин). Первоначально образующийся продукт нуклеофильного присоединения аммиака к альдегиду в несколько стадий превращается в уротропин, каркасная структура которого сходна с кристаллической решеткой алмаза:



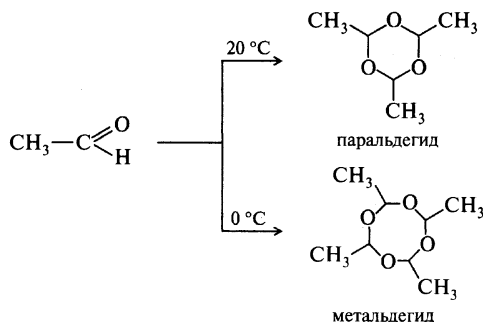
Гексаметилентетрамин используется в медицине как антисептическое средство. Основная масса производимого промышленностью формальдегида используется для производства феноло- и мочевиноформальдегидных смол (см. 15.4.4). Водный 40%-й раствор формальдегида, стабилизированный добавкой 6—10% метанола, называется **формалином** и используется как антисептическое средство.

Ацетальдегид CH_3CHO — низкокипящая жидкость с резким запахом, смешивается во всех отношениях с водой и большинством органических растворителей.

Одним из современных промышленных способов получения ацетальдегида является окисление этилена хлоридом палладия в присутствии хлорида меди(II) и кислорода воздуха (**В а к е р-п р о ц е с с**). При взаимодействии восстановившегося палладия с хлоридом меди(II) происходит регенерация окислителя. Образовавшийся хлорид меди(I), в свою очередь, окисляется кислородом воздуха снова в хлорид меди(II). Таким образом, единственным расходуемым окислителем оказывается кислород воздуха, что с учетом высокого выхода продукта делает процесс экономичным и экологически чистым в отличие от реакции Кучерова (см. 10.4.2), в которой используются соединения ртути.



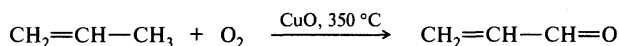
Ацетальдегид, подобно формальдегиду, в присутствии кислот легко образует циклический тример (паральдегид) и тетрамер (метальдегид):



Метальдегид используется в качестве топлива (сухой спирт).

Ацетальдегид, мировое производство которого превышает 2 млн т, служит сырьем для промышленного получения многих соединений алифатического ряда — уксусной кислоты, уксусного ангидрида, этилацетата, бутанола-1, хлораля.

Акриловый альдегид $\text{CH}_2=\text{CHCHO}$ — простейший ненасыщенный альдегид, представляющий собой бесцветную слезоточивую жидкость с резким запахом, образуется при термическом разложении жиров (кухонный чад), растворим в воде (до 21%) и органических растворителях. Получается окислением пропилена кислородом воздуха:



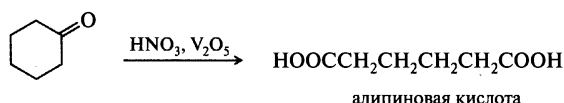
Акриловый альдегид легко полимеризуется и окисляется, поэтому его хранят в присутствии ингибиторов радикальных реакций. Применяют акриловый альдегид для синтеза акрилонитрила, глицерина, пиридина, некоторых аминокислот.

Бензальдегид $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$ — бесцветная жидкость с запахом горького миндаля. Пары бензальдегида обладают слезоточивым действием. Растворим в этаноле, диэтиловом эфире и других органических растворителях, практически нерастворим в воде. В природе встречается в виде гидроксинитрила $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OH})\text{CN}$ (как составная часть гликозида амигдалина) в семенах растений семейства розоцветных. В промышленности получают окислением толуола оксидом марганца(IV), с помощью реакции Гаттермана—Коха (см. 12.4.2), а также гидролизом бензилиденхлорида $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCl}_2$. Бензальдегид используют для синтеза коричной кислоты и коричневого альдегида, бензилбензоата, трифенилметановых красителей.

Ацетон CH_3COCH_3 — простейший кетон, бесцветная жидкость с характерным запахом, смешивается с водой и органическими растворителями. Образуется как продукт аномального расщепления углеводов у больных сахарным диабетом (ацетоновые тела). В промышленности ацетон получают наряду с фенолом кумольным способом (см. 15.3), жидкофазным окислением пропилена, а также окислением или дегидрированием пропанола-2. Ацетон находит

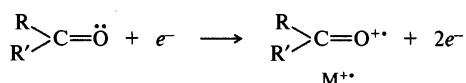
широкое применение как растворитель лаков и красок, служит сырьем для синтеза уксусного ангидрида и кетена $\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$.

Циклогексанон — жидкость с раздражающим запахом, растворим в органических растворителях, ограниченно растворим в воде. Получают гидрированием фенола с последующим окислением или дегидрированием циклогексанола. Применяют для получения ϵ -капролактама (см. 25.3.2) и адипиновой кислоты, например:

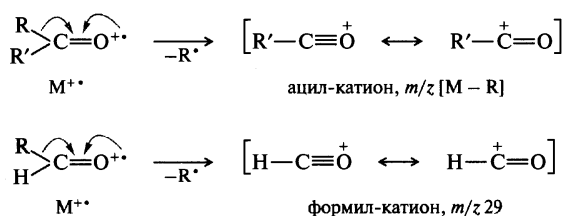


18.6. Спектральная идентификация

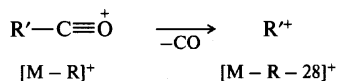
Масс-спектрометрия. Принято считать, что ионизация карбонильных соединений под действием электронного удара в основном осуществляется за счет отрыва одного из n -электронов карбонильной группы:



Пик молекулярного иона альдегидов и кетонов является довольно интенсивным, его фрагментация осуществляется за счет разрыва α -связей и образования ацил-катиона, заряд в котором делокализован на атомах углерода и кислорода. При α -распаде из двух возможных элиминируется наиболее устойчивый радикал: бензильный, аллильный, третичный алкильный и т. п. При фрагментации молекулярных ионов альдегидов с большей вероятностью отщепляется углеводородный радикал и образуется формил-катион.



Дальнейшая фрагментация ацил-катиона сопровождается отщеплением молекулы СО и образованием соответствующего карбокатиона:



При наличии в молекуле альдегида или кетона атома водорода в γ -положении (а для этого необходимо иметь, как минимум, цепь из трех атомов углерода в одном из радикалов) основным путем фрагментации молекулярного иона становится элиминирование устойчивой молекулы алкена (перегруппировка

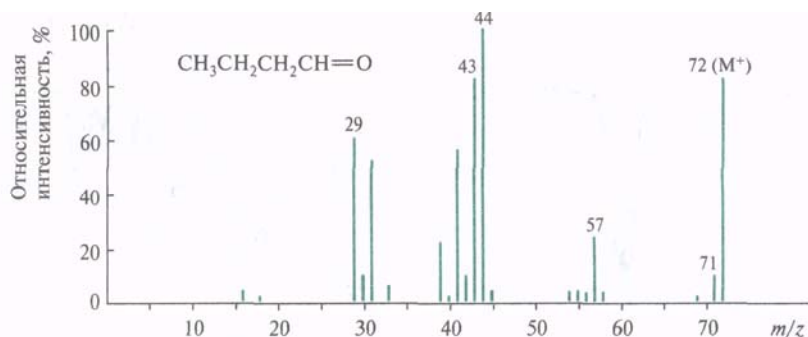
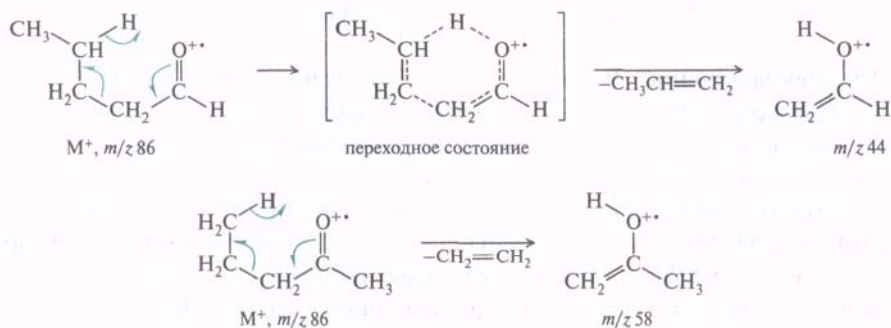


Рис. 18.2. Масс-спектр бутанала (масляного альдегида)

Мак-Лафферти), например, при распаде молекулярных ионов пентанала и пентанона-2:



В масс-спектре бутанала возникновение иона с $m/z 44$ обусловлено перегруппировкой Мак-Лафферти, ионы с $m/z 71$ и 29 обусловлены α -распадом молекулярного иона с отрывом свободных радикалов и образованием соответствующих ацил-катионов (рис. 18.2).

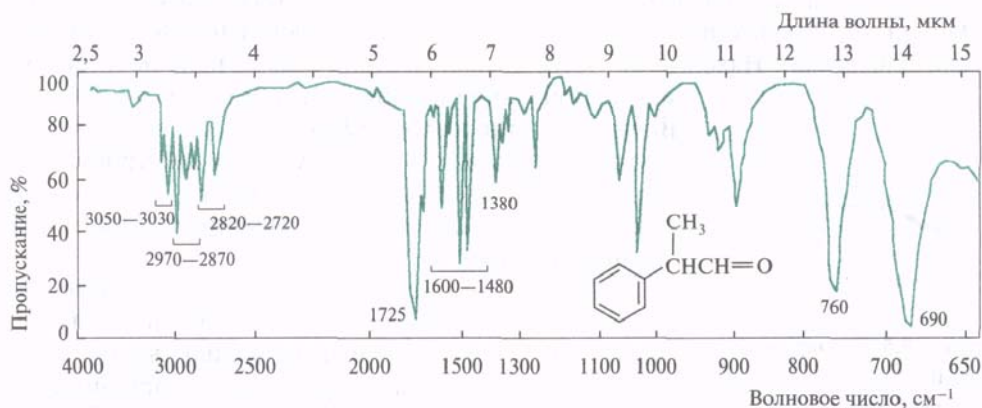


Рис. 18.3. ИК-спектр 2-фенилпропанала (жидкая пленка):

валентные колебания: $\nu_{\text{C}_{\text{ар}}-\text{H}}$ 3050—3030 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C}-\text{H}}$ 2970—2870 cm^{-1} ;
 $\nu_{\text{C}-\text{H}}$ альдегидов 2820 и 2720 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1725 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C}_{\text{ар}}-\text{C}_{\text{ар}}}$ 1600, 1580, 1500 и 1480 cm^{-1} ;
 деформационные колебания: $\delta_{\text{C}-\text{H}}$ 1380 cm^{-1} ; $\delta_{\text{C}_{\text{ар}}-\text{H}}$ (внеплоскостные) 760 и 690 cm^{-1}

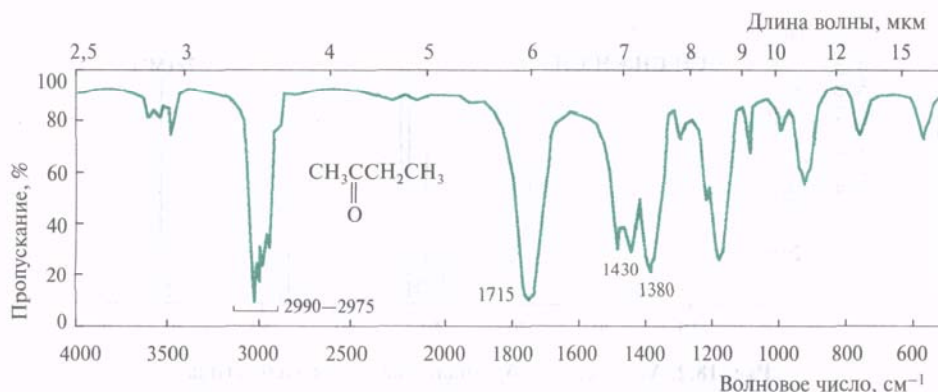


Рис. 18.4. ИК-спектр бутанона (жидкая пленка):

валентные колебания: $\nu_{\text{C-H}}$ 2990–2975 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=O}}$ 1715 cm^{-1} ;деформационные колебания: $\delta_{\text{C-H}}$ 1430 и 1380 cm^{-1}

ИК-спектроскопия. В ИК-спектрах альдегидов (рис. 18.3) и кетонов (рис. 18.4) имеется сильная полоса валентных колебаний группы C=O . У алифатических альдегидов максимум полосы поглощения находится около 1725 cm^{-1} , у кетонов 1715 cm^{-1} . Если карбонильная группа сопряжена с двойной углерод-углеродной связью или ароматической системой, максимум полосы поглощения смещается в низкочастотную область: у ароматических альдегидов — 1715–1695 cm^{-1} , у α,β -ненасыщенных альдегидов — 1710–1685 cm^{-1} , у алкиларилкетонов — около 1690 cm^{-1} , у диарилкетонов — около 1665 cm^{-1} , у α,β -ненасыщенных кетонов — около 1665 cm^{-1} . Для карбонильных групп хинонов характерна полоса поглощения при 1690–1660 cm^{-1} .

Две полосы слабой интенсивности в области 2720–2690 и 2830–2810 cm^{-1} соответствует валентным колебаниям связи C-H альдегидов.

Спектроскопия ПМР. В спектрах ПМР альдегидов наиболее характеристичными являются сигналы протона альдегидной группы в интервале 9,4–10,4 м. д. (9,72 м. д. у ацетальдегида, 9,48 м. д. у акрилового альдегида, 9,96 м. д. у бензальдегида). Нахождение этого сигнала в столь слабом поле обусловлено

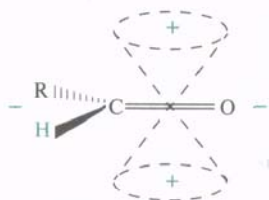


Рис. 18.5. Дезэкранирование альдегидного протона карбонильной группой: знаками «+» и «-» обозначены области экранирования (внутри конусов) и дезэкранирования (вне конусов)

магнитной анизотропией карбонильной группы. Внешнее магнитное поле H_0 индуцирует в π -электронной системе связи C=O циркуляцию электронов, которая в свою очередь создает области, где протоны подвергаются соответственно экранированию и дезэкранированию (рис. 18.5).

Карбонильная группа за счет индуктивного эффекта дезэкранирует протоны у α -атомов углерода альдегидов и кетонов. Сигналы метильных протонов групп, непосредственно связанных с карбонильной группой, наблюдаются в интервале от 1,9 до 2,2 м. д. (2,07 м. д. у ацетона, 1,93 м. д. у ацетальдегида). Метиленовые группы дают сигнал в более слабом поле, например, в спектре пропионового альдегида протоны метиленовой группы дают сигнал 2,40 м. д.

В спектрах ПМР хинонов протоны кольца дают сигналы в области 6,7 м. д.

Электронная спектроскопия. Насыщенные и несопряженные альдегиды и кетоны имеют в УФ-спектре малоинтенсивную полосу поглощения $\lambda_{\max}$ 270—290 нм (ϵ 10—20), обусловленную $n \rightarrow \pi^*$ -переходом. Положение полосы $n \rightarrow \pi^*$ -перехода зависит от растворителя; в полярных растворителях максимум поглощения смещается в коротковолновую область. Водородные связи, образуемые протонными растворителями (вода, спирты) с альдегидами и кетонами, понижают энергию несвязывающих электронов карбонильного атома кислорода. На возбуждение таких электронов требуется большая энергия, а значит, более жесткое излучение, с меньшей длиной волны. При подкислении растворов альдегидов и кетонов полоса $n \rightarrow \pi^*$ -перехода сильно ослабевает или вообще исчезает. Интенсивная полоса поглощения, соответствующая $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходу, находится в области 180—195 нм и обычными спектрофотометрами не фиксируется.

В сопряженных карбонильных соединениях происходит смещение максимумов поглощения обеих полос в более длинноволновую область.

В электронных спектрах хинонов наиболее важная полоса имеет максимум при 400—500 нм (ϵ 20—100) и соответствует $n \rightarrow \pi^*$ -синглет-синглетному переходу.

Глава 19

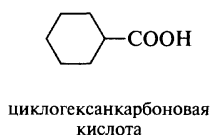
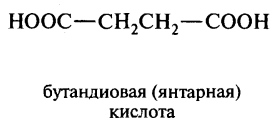
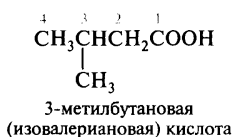
КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ

19.1. Общая характеристика

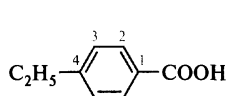
Карбоновыми кислотами называются соединения, в которых функциональной группой является карбоксильная группа —COOH.

По числу карбоксильных групп в молекуле различают *монокарбоновые, дикарбоновые, трикарбоновые* кислоты и т. д. В зависимости от строения углеводородного радикала, связанного с карбоксильной группой, кислоты подразделяются на *алифатические* (насыщенные и ненасыщенные), *алициклические, ароматические, гетероциклические*.

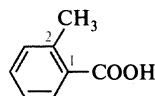
В систематических названиях карбоновых кислот карбоксильная группа обозначается сочетанием **-овая кислота** (см. 1.3.13). В тех случаях, когда карбоксильная группа не входит в состав углеводородной основы, используется сочетание **-карбоновая кислота**, выполняющее роль суффикса в заместительной номенклатуре. Для первых пяти представителей насыщенных алифатических моно- и дикарбоновых кислот правилами ИЮПАК рекомендуется использование тривиальных названий, например, название «уксусная кислота» предпочтительнее названия «этановая кислота».



Для первого представителя ароматических кислот C_6H_5COOH правилами ИЮПАК сохранено название **бензойная кислота**. Поэтому замещенные ароматические монокарбоновые кислоты называют, используя бензойную кислоту в качестве родоначальной структуры:



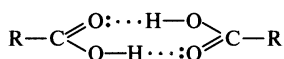
4-этилбензойная кислота

2-метилбензойная
(о-толуиловая) кислота

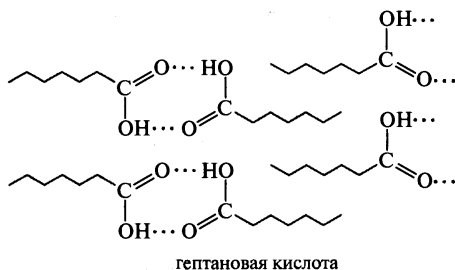
19.2. Физические свойства

Монокарбоновые кислоты с числом атомов углерода от 1 до 9 представляют собой бесцветные жидкости; ароматические, высшие алифатические и практически все дикарбоновые кислоты — твердые вещества (табл. 19.1). Муравьиная, уксусная и пропионовая кислоты имеют резкий раздражающий запах, при попадании на слизистые оболочки вызывают ожоги. Кислоты с большим числом атомов углерода пахнут неприятно, каждая по-своему. Высшие монокарбоновые и дикарбоновые кислоты из-за низкой летучести запаха не имеют.

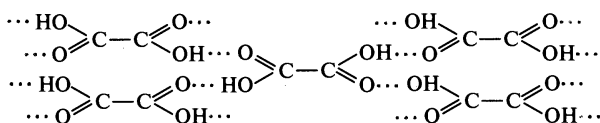
Температуры кипения монокарбоновых кислот выше температур кипения соответствующих спиртов и альдегидов из-за того, что кислоты образуют ассоциаты за счет водородных связей. В газовой фазе и в неполярных растворителях монокарбоновые кислоты существуют в виде димеров:



В твердой фазе карбоновые кислоты также образуют межмолекулярные водородные связи, как это видно на примере расположения молекул и водородных связей между ними в кристаллах гептановой и щавелевой кислот:

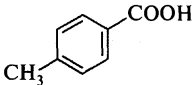
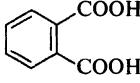
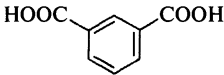
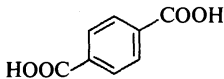


гептановая кислота



щавелевая кислота

Таблица 19.1 Физические свойства некоторых карбоновых кислот

Название	Формула	Т. пл., °C	Т. кип., °C***	pK _a ****
Монокарбоновые				
<i>Алифатические</i>				
Метановая (муравьиная)	HCOOH	8	101	3,75
Этановая (уксусная)	CH ₃ COOH	17	118	4,76
Пропановая (пропионовая)	CH ₃ CH ₂ COOH	-21	141	4,87
Бутановая (масляная)	CH ₃ (CH ₂) ₂ COOH	-5	164	4,81
Пентановая (валериановая)	CH ₃ (CH ₂) ₃ COOH	-34,5	185	4,82
Гексановая	CH ₃ (CH ₂) ₄ COOH	-3	205	4,82
2-Метилпропановая (изомасляная)	(CH ₃) ₂ CHCOOH	-46	154	4,84
3-Метилбутановая (изовалериановая)	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ COOH	-29	177	4,77
Пропеновая (акриловая)	CH ₂ =CHCOOH	12	141	4,25
(E)-Бутен-2-овая (кротоновая)	CH ₃ CH=CHCOOH	71	185	4,69
(E)-3-Фенилпропеновая (коричная)	(E)-C ₆ H ₅ CH=CHCOOH	135	300	4,44
Гексадиен-2,4-овая (сорбиновая)	CH ₃ CH=CHCH=CHCOOH	134	228*, 153 (50)	4,76
<i>Ароматические</i>				
Бензойная	C ₆ H ₅ COOH	122	249	4,19
4-Метилбензойная (p-толуиловая)		180	275	4,36
Дикарбоновые				
<i>Алифатические</i>				
Этандиовая (щавелевая)	HOOC—COOH	189		1,23; 4,19
Пропандиовая (малоновая)	HOOCCH ₂ COOH	136*		2,83; 5,69
Бутандиовая (янтарная)	HOOCCH ₂ CH ₂ COOH	186	300	4,19; 5,48
Пентандиовая (глутаровая)	HOOC(CH ₂) ₃ COOH	98	303*, 200(20)	4,34; 5,42
Гександиовая (адипиновая)	HOOC(CH ₂) ₄ COOH	153	265(100)	4,41; 5,28
(Z)-Бутендиовая (малеиновая)	(Z)-HOOCCH=CHCOOH	140		1,92; 6,23
(E)-Бутендиовая (фумаровая)	(E)-HOOCCH=CHCOOH	296**	165(1,7)	3,02; 4,38
<i>Ароматические</i>				
Бензол-1,2-дикарбоновая (фталевая)		200*		3,00; 5,41
Бензол-1,3-дикарбоновая (изофталевая)		348		3,62; 4,60
Бензол-1,4-дикарбоновая (терефталевая)		427**		3,54; 4,46

* Плавится или кипит с разложением.

** В запаянном капилляре.

*** В скобках — давление в мм рт. ст.

**** Для дикарбоновых кислот первая цифра — pK_{a1}, вторая — pK_{a2}.

Водородные связи, возникающие в карбоновых кислотах, относятся к числу самых прочных среди других водородных связей; их энергия равна 29 кДж/моль.

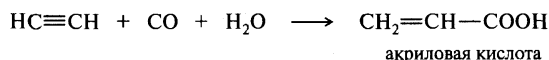
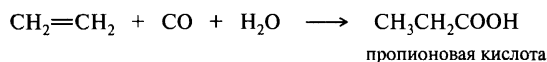
Низшие члены гомологического ряда монокарбоновых алифатических кислот — муравьиная, уксусная и пропионовая — смешиваются с водой в любых соотношениях. Растворимость в воде высших гомологов уменьшается по мере удлинения углеводородного радикала.

В ряду дикарбоновых алифатических кислот наблюдаются те же закономерности: низшие гомологи лучше растворяются в воде, чем высшие. Ароматические карбоновые кислоты плохо растворимы в воде и значительно лучше — в этаноле.

19.3. Способы получения

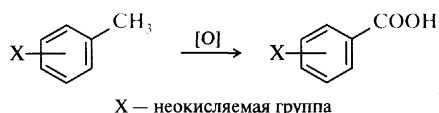
Атом углерода карбоксильной группы находится в наивысшей для органических соединений степени окисления, поэтому многие методы получения карбоновых кислот основаны на окислении углеводородов, спиртов, альдегидов, кетонов и соединений других классов. При этом условия окисления могут быть довольно жесткими, так как карбоновые кислоты в целом весьма устойчивы к окислению. Некоторые способы получения карбоновых кислот рассматривались ранее и здесь будут упомянуты кратко; другие будут обсуждены в дальнейших разделах (см. 19.5; 22.3.2; 24.3.2).

Гидрокарбонилирование алкенов и алкинов. Монокарбоновые кислоты получают в результате присоединения оксида углерода(II) и воды к алкенам и алкинам при повышенном давлении и температуре (150 атм, 250—300 °С) в присутствии тетракарбонила никеля:

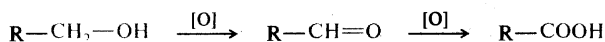


Этот способ приводит к наращиванию углеродного скелета на один атом углерода.

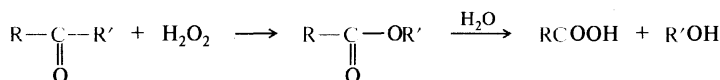
Окисление гомологов аренов. Боковые цепи гомологов бензола окисляются в карбоксильную группу, для чего необходимо наличие хотя бы одного атома водорода в α-положении относительно ароматического ядра. В качестве окислителей используются перманганат калия, соединения хрома(VI), азотная кислота и др. (см. 12.4.2).



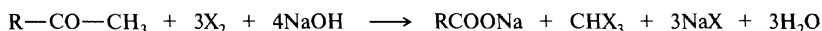
Окисление первичных спиртов, альдегидов и кетонов. Первичные спирты и альдегиды окисляются в карбоновые кислоты (см. 14.4.5):



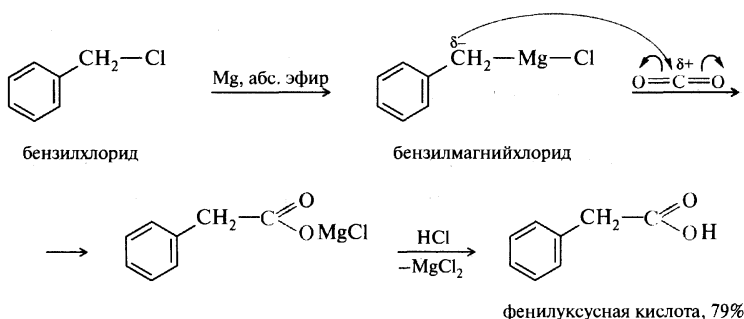
При окислении кетонов пероксидными соединениями получают сложные эфиры (см. 18.4.10), которые легко могут быть превращены в карбоновые кислоты:



Галоформное расщепление метилкетонов. Карбоновые кислоты получают при расщеплении метилкетонов (см. 18.4.11) под действием галогенов (X = Cl, Br, I) в щелочной среде:

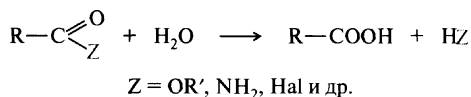


Из металлоорганических соединений. Реактивы Гриньяра (см. 18.4.8) вступают в реакцию нуклеофильного присоединения с оксидом углерода(IV). Реакцию проводят, выливая раствор реактива Гриньяра на сухой лед (твердый диоксид углерода). Карбоновую кислоту выделяют, прибавляя к реакционной смеси разбавленную минеральную кислоту:



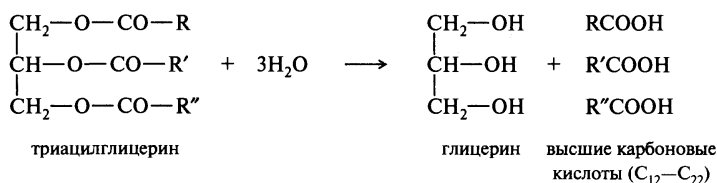
Поскольку магнийорганические соединения могут быть получены из первичных, вторичных и третичных алкилгалогенидов, а также из арилгалогенидов, приведенную цепь превращений следует считать достаточно общим способом получения карбоновых кислот. Он позволяет получать кислоты и с разветвленными радикалами. С таким же успехом для синтеза карбоновых кислот используют литийорганические соединения.

Гидролиз функциональных производных карбоновых кислот. Функциональные производные кислот $\text{R}-\text{C}(\text{O})\text{Z}$ гидролизуются в кислой или щелочной среде в соответствующие карбоновые кислоты (подробнее об этом см. гл. 20):

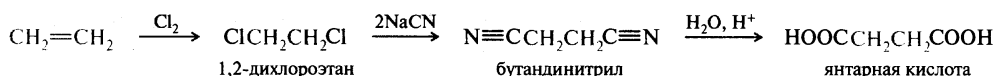


Применение метода ограничивается недостаточной доступностью функциональных производных, поскольку большинство из них сами синтезируются из карбоновых кислот. Для получения карбоновых кислот используют сложные эфиры RCOOR' , амиды RCONH_2 и другие производные, которые синтезируют не из карбоновых кислот, а другими путями, или же если эти вещества являются доступными природными соединениями. Например, при

окислении кетонов пероксидными соединениями образуются сложные эфиры, которые можно гидролизовать в карбоновые кислоты (см. выше). Из природных сложных эфиров — жиров — получают наряду с глицерином высшие карбоновые кислоты:

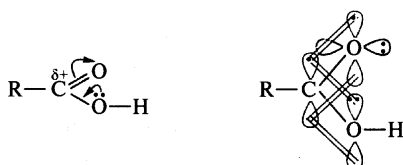


Нитрилы карбоновых кислот, получаемые из галогенопроизводных углеводородов, также относятся к функциональным производным кислот и гидролизуются в кислоты. Приведенная ниже схема иллюстрирует промышленный способ получения янтарной кислоты через соответствующий нитрил:

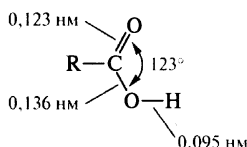


19.4. Химические свойства

Карбоксильная группа представляет собой p, π -сопряженную систему, возникающую в результате взаимодействия p -орбитали атома кислорода гидроксильной группы с p -орбиталью атома углерода карбонильной группы:



В результате сопряжения происходит некоторое выравнивание длин связей в карбоксильной группе — двойная связь $\text{C}=\text{O}$ длиннее таковой в альдегидах и кетонах, а одинарная связь $\text{C}-\text{O}$, наоборот, короче связи $\text{C}-\text{O}$ в спиртах или простых эфирах. Эффектом сопряжения можно объяснить также большой барьер вращения вокруг простой связи $\text{C}-\text{O}$ (71 кДж/моль).



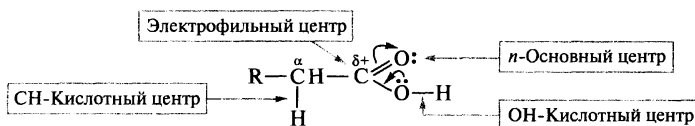
В молекулах карбоновых кислот можно выделить ряд реакционных центров:

- **ОН-кислотный центр**, за счет которого карбоновые кислоты проявляют кислотные свойства в реакциях с основаниями;
- **электрофильный центр** — атом углерода карбоксильной группы, при участии которого карбоновые кислоты и их функциональные производные вступают в реакции нуклеофильного замещения;

• основной центр — оксогруппа со своей неподеленной парой электронов, которая протонируется на стадии катализа в реакциях нуклеофильного замещения;

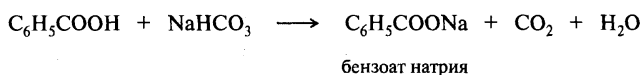
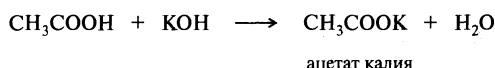
• СН-кислотный центр, возникающий у α -атома углерода за счет индуктивного эффекта карбоксильной группы.

Перечисленные центры показаны на схеме:



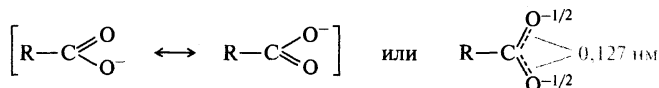
19.4.1. Кислотные свойства

Карбоновые кислоты обладают более сильными кислотными свойствами, чем спирты и фенолы. В водных растворах они слабо диссоциированы, кислая среда обнаруживается с помощью индикаторов. При взаимодействии с основаниями карбоновые кислоты образуют соли:



Карбоновые кислоты в целом — слабые кислоты: в водных растворах их соли сильно гидролизуются. Дикарбоновые кислоты образуют два ряда солей — кислые и средние. Соли некоторых карбоновых кислот, например ацетаты и цитраты, используются для приготовления буферных растворов.

Более сильные кислотные свойства карбоновых кислот по сравнению с другими ОН-кислотами (спиртами и большинством фенолов) объясняются тем, что их анионы стабилизированы за счет сопряжения. В анионе происходит полная делокализация π -электронной плотности, вследствие чего отрицательный заряд поровну распределяется между двумя атомами кислорода:



Симметричное строение аниона, равноценность атомов кислорода, одинаковые длины связей углерод—кислород подтверждаются данными рентгеноструктурного анализа.

Строение радикала влияет на кислотные свойства карбоновых кислот. В целом электроноакцепторные заместители усиливают кислотность, а электронодонорные — снижают. Длина и разветвленность насыщенного алкильного радикала не оказывают существенного влияния на кислотные свойства (см. табл. 19.1). Так, значения pK_a насыщенных алифатических кислот C_2 — C_9 изменяются в пределах 4,8—5,0.

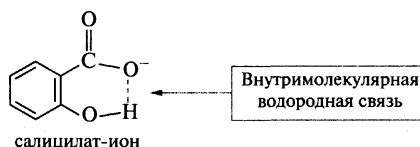
Таблица 19.2. Значения pK_a замещенных бензойных кислот $X-C_6H_4-COOH$

X	pK_a		
	<i>орто</i> -	<i>мета</i> -	<i>пара</i> -
CH ₃	3,92	4,27	4,36
OH	2,98	4,06	4,48
OCH ₃	4,09	4,09	4,47
NO ₂	2,17	3,45	3,44
COOH	3,00	3,54	3,54
F	3,27	3,86	4,14
Cl	2,92	3,82	3,99
Br	2,85	3,81	3,96
I	2,85	3,86	3,92

Таблица 19.3. Значения pK_a замещенных алифатических карбоновых кислот

Формула	pK_a	Формула	pK_a
FCH ₂ COOH	2,66	NCCH ₂ COOH	2,47
F ₂ CHCOOH	1,24	O ₂ NCH ₂ COOH	1,68
F ₃ CCOOH	0,23	(CH ₃) ₃ N ⁺ CH ₂ COOH	1,80
ClCH ₂ COOH	2,86	CH ₃ CH(Cl)COOH	2,80
Cl ₂ CHCOOH	1,25	ClCH ₂ CH ₂ COOH	4,08
Cl ₃ CCOOH	0,66	CH ₃ CH ₂ CH(Cl)COOH	2,84
BrCH ₂ COOH	2,90	CH ₃ CH(Cl)CH ₂ COOH	4,06
ICH ₂ COOH	3,12	ClCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH	4,52

Ненасыщенные и ароматические кислоты обладают несколько большей кислотностью, чем насыщенные алифатические кислоты. Ароматические кислоты с заместителем в *орто*-положении более сильные кислоты, чем *мета*- и *пара*-изомеры, независимо от типа заместителя (табл. 19.2; сравните с pK_a 4,19 для бензойной кислоты). В ряде случаев, например, у салициловой кислоты, повышенная кислотность *орто*-изомеров объясняется стабилизацией аниона за счет образования внутримолекулярных водородных связей:



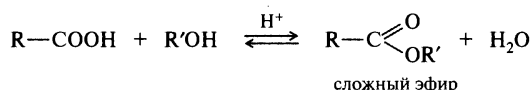
Влияние электроноакцепторных заместителей на кислотные свойства карбоновых кислот в алифатическом ряду подчиняется довольно четким закономерностям как по числу этих заместителей, так и по взаимному расположению электроноакцепторной и карбоксильной групп (табл. 19.3). Вследствие затухания индуктивного эффекта второй карбоксильной группы кислотные свойства дикарбоновых кислот (по первой ступени диссоциации) уменьшаются по мере удаления карбоксильных групп друг от друга (см. табл. 19.1).

19.4.2. Реакции нуклеофильного замещения

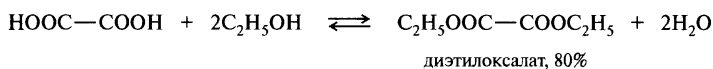
Одну из важнейших групп реакций, характерных для карбоновых кислот, составляют реакции нуклеофильного замещения у sp^2 -гибридизованного атома углерода карбоксильной группы, в результате которых гидроксильная группа замещается на другой нуклеофил. За счет положительного мезомерного эффекта гидроксильной группы электрофильность атома углерода карбоксильной группы значительно ниже, чем у атома углерода карбонильной группы альдегидов и кетонов, поэтому реакции нуклеофильного замещения в карбоксильной группе проводятся в присутствии кислотного катализатора. Используются также иные приемы, суть которых сводится к превращению плохой уходящей группы HO^- в хорошую. В результате этих реакций образуются функциональные производные карбоновых кислот — сложные эфиры, амиды, ангидриды, галогенангидриды и др.

Реакции замещения у sp^2 -гибридизованного атома углерода карбоксильной группы по своему результату относительно участвующего во взаимодействии нуклеофильного реагента могут рассматриваться как реакции ацилирования, поскольку они сопровождаются введением в молекулу нуклеофильного реагента ацильной группы $\text{R}-\text{CO}-$. Важнейшие ацильные группы — ацетил $\text{CH}_3\text{CO}-$, формил $\text{HCO}-$, бензоил $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}-$.

Образование сложных эфиров. При взаимодействии карбоновых кислот со спиртами в присутствии кислотных катализаторов образуются *сложные эфиры*, а сама реакция называется реакцией *этерификации*:

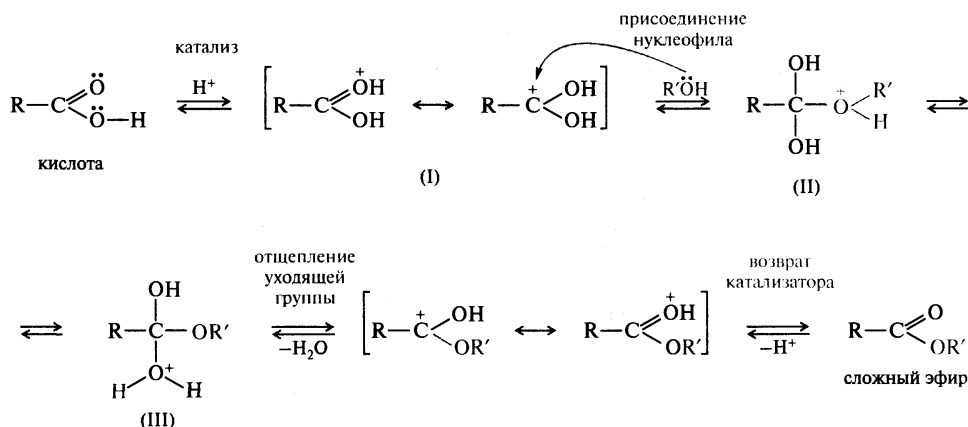


В качестве катализаторов используют концентрированную серную кислоту, газообразный хлороводород, сульфоновые кислоты, катионообменные смолы в H^+ -форме. В случае сильных карбоновых кислот, таких, как щавелевая, муравьиная, трифтороуксусная, отпадает необходимость добавления минеральной кислоты, так как подобные карбоновые кислоты сами катализируют реакцию:



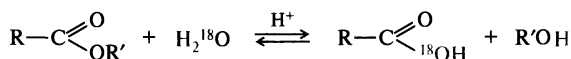
Реакция этерификации, как и многие другие реакции замещения у тригонального атома углерода, чаще всего протекает по *тетраэдрическому* механизму, обозначаемому $A_{AC}2$ (кислотнокатализируемая ацильная бимолекулярная реакция). На стадии катализа протонируется карбонильный атом кислорода молекулы карбоновой кислоты; гидроксильная группа не присоединяет протон, потому что неподеленная пара электронов атома кислорода находится в сопряжении с карбонильной группой. Возникший карбокатион (I) обладает значительно более сильными электрофильными свойствами, чем исходная карбоновая кислота, и поэтому может присоединять даже слабый нуклеофил, каким является молекула спирта. В образовавшемся катионе (II) происходит перенос протона к одной из гидроксильных групп, и при этом формируется

хорошая уходящая группа — молекула воды. После отщепления воды от катиона (III) и возврата катализатора образуется сложный эфир.

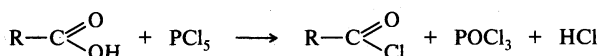
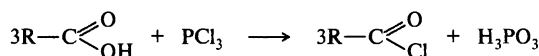


Все стадии реакции этерификации обратимы; обратная реакция представляет собой катализируемый кислотой гидролиз сложных эфиров. При получении сложных эфиров смещение равновесия вправо достигается разными способами: удалением воды азеотропной отгонкой или с помощью осушителей, либо с применением большого избытка спирта или кислоты, если тот или другой реактив достаточно доступен. Смещение равновесия достигается также путем отгонки образующегося сложного эфира.

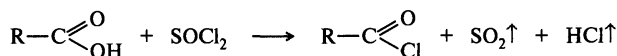
Одним из доказательств приведенного выше механизма является то, что при гидролизе сложных эфиров водой, меченной по кислороду, изотопная метка целиком оказывается в образовавшейся кислоте:



Образование галогенангидридов. При взаимодействии карбоновых кислот с галогенидами фосфора(III) или фосфора(V), а также с фосфорилхлоридом POCl_3 , образуются *галогенангидриды*, иначе называемые *ацилгалогенидами*:

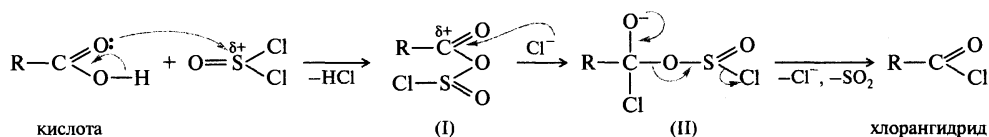


Для получения хлорангидридов, особенно высококипящих, часто используют также тионилхлорид SOCl_2 :

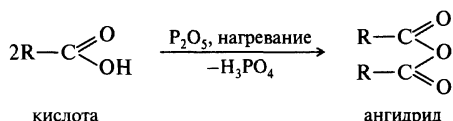


Механизм реакции включает образование промежуточного смешанного ангидрида карбоновой и сернистой кислот (I), неорганическая часть которого является хорошей уходящей группой. Далее смешанный ангидрид подвергает-

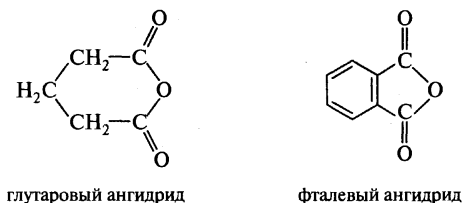
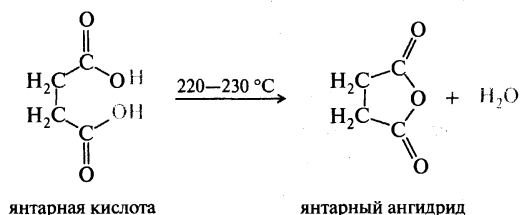
ся нуклеофильной атаке хлорид-ионом и через тетраэдрический интермедиат (II) превращается в хлорангидрид.



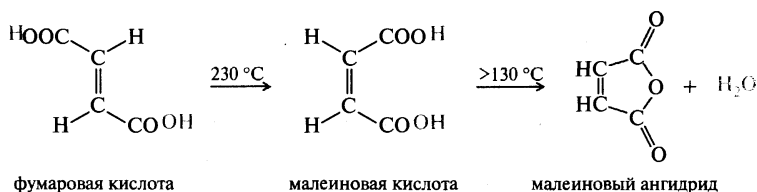
Образование ангидридов. Под действием такого сильного водоотнимающего средства, как оксид фосфора(V), карбоновые кислоты превращаются в *ангидриды*:



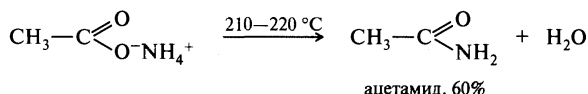
Ангидриды некоторых дикарбоновых кислот образуются при нагревании их и в отсутствие водоотнимающих средств. Важно, чтобы образующийся циклический ангидрид содержал пяти- или шестичленный цикл. Такие ангидриды образуют, например, янтарная, глутаровая и фталевая кислоты.



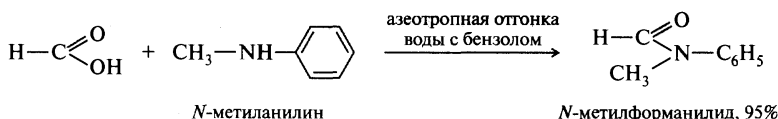
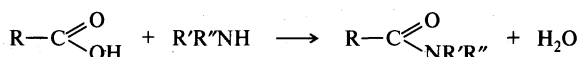
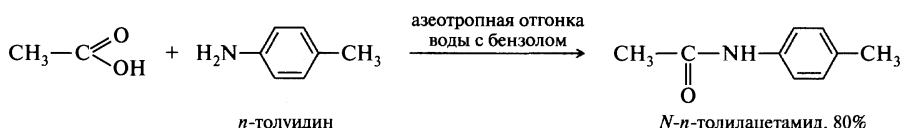
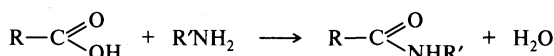
Легко образует ангидрид двухосновная ненасыщенная малеиновая кислота (*Z*-изомер бутендиовой кислоты), тогда как ее *E*-изомер — фумаровая кислота — ангидрида вообще не имеет. Тем не менее при нагревании фумаровая кислота также превращается в ангидрид, но в малеиновый, предварительно изомеризуясь в малеиновую кислоту:



Образование амидов. При нагревании аммониевых солей карбоновых кислот получают *амиды*:



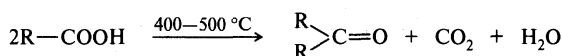
При взаимодействии карбоновых кислот с первичными или вторичными аминами образуются соответственно моно- и дизамещенные амиды:



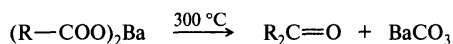
19.4.3. Декарбосилирование

В процессе декарбосилирования карбоновые кислоты отщепляют оксид углерода(IV) и превращаются в соединения разных классов в зависимости от условий проведения реакции.

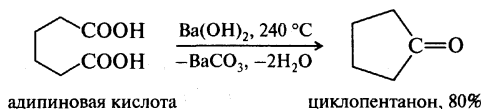
Алифатические кислоты при пропускании их паров над оксидами тория(IV) или марганца(IV) превращаются в кетоны с хорошими выходами:



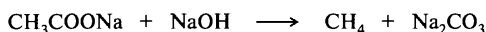
Аналогичные результаты получают при нагревании кальциевых, бариевых, ториевых солей, а также солей железа(II):



Дикарбоновые кислоты в условиях приведенных выше реакций превращаются в циклические кетоны. Хорошие выходы имеют место тогда, когда образуются устойчивые пяти- и шестичленные циклы, тем не менее метод позволяет получать и макроциклические кетоны, содержащие до 30 атомов углерода в цикле.

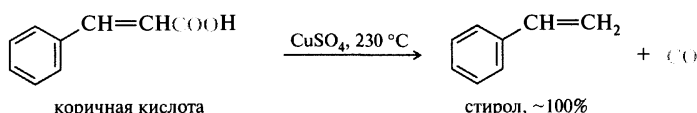


При нагревании ацетата натрия со щелочью образуется метан:

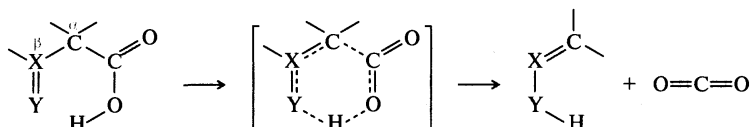


Декарбоксилирование других насыщенных алифатических кислот в присутствии щелочи сопровождается деструкцией углеводородного радикала и не приводит к соответствующему алкану. Алканы образуются с высокими выходами при декарбоксилировании солей карбоновых кислот в результате электролиза на платиновых электродах (см. 6.3).

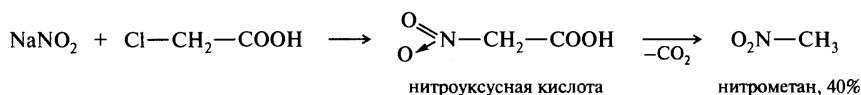
Декарбоксилирование α,β -ненасыщенных и ароматических кислот проводят нагреванием их в хиолине в присутствии порошкообразной меди или солей меди:



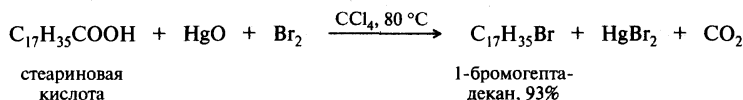
Некоторые карбоновые кислоты особенно легко отщепляют оксид углерода(IV), иногда даже при комнатной температуре. Такого рода кислоты имеют полярную кратную связь в β -положении относительно карбоксильной группы. Полагают, что в этом случае декарбоксилирование идет через шестицентровое циклическое переходное состояние:



Особенно легко декарбоксилируются малоновая кислота $\text{HOOCCH}_2\text{COOH}$ и ее производные, цианоуксусная кислота $\text{N}\equiv\text{CCH}_2\text{COOH}$, 3-оксокарбоновые кислоты (см. 24.3.2) — ацетоуксусная $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COOH}$, щавелевоуксусная $\text{HOOC}\text{COCH}_2\text{COOH}$, ацетондикарбоновая $\text{HOOCCH}_2\text{COCH}_2\text{COOH}$. Кислоты с нитрогруппой в α -положении также легко теряют карбоксильную группу, что используется, например, при получении нитрометана из хлоруксусной кислоты:

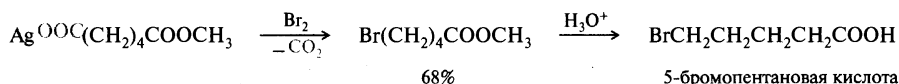


При нагревании серебряных или ртутных солей карбоновых кислот с бромом образуются алкилбромиды:



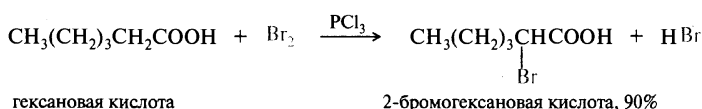
Эта реакция открыта русским химиком и композитором А. П. Бородиным (1861). Она протекает по радикальному механизму. Многие функциональные группы не мешают протеканию реакции. Например, из серебряной соли кис-

лого эфира адипиновой кислоты получена труднодоступная 5-бромопентановая кислота:

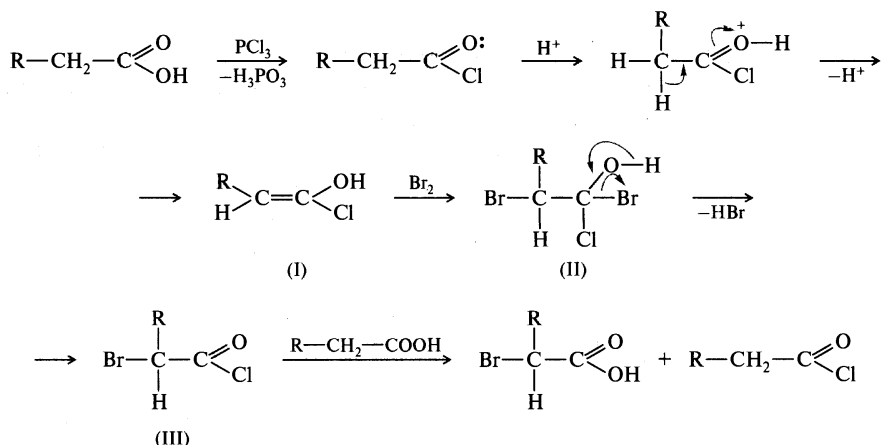


19.4.4. Галогенирование алифатических карбоновых кислот

Алифатические карбоновые кислоты галогенируются в α -положение хлором или бромом в присутствии каталитических количеств красного фосфора или галогенидов фосфора (реакция Гелля — Фольгарда — Зелинского). Например, при бромировании гексановой кислоты в присутствии красного фосфора или хлорида фосфора(III) с высоким выходом образуется 2-бромогексановая кислота, например:



Бромированию подвергается не сама карбоновая кислота, а образующийся из нее *in situ* хлорангидрид. Хлорангидрид обладает более сильными, чем карбоновая кислота, CH -кислотными свойствами и легче образует *енольную форму* (см. 24.3.4). Енол (I) присоединяет бром с образованием галогенопроизводного (II), которое в дальнейшем отщепляет галогеноводород и превращается в α -галогенозамещенный галогенангидрид (III). На последнем этапе происходит регенерирование галогенангидрида незамещенной карбоновой кислоты.

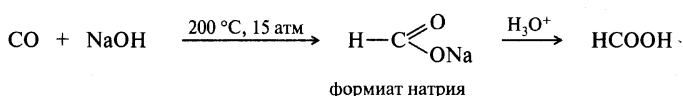
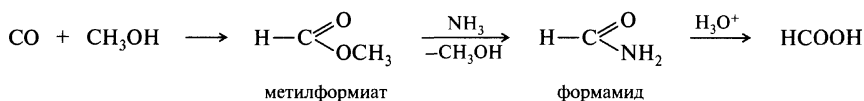


Из образующихся α -галогенозамещенных кислот с помощью реакций нуклеофильного замещения синтезируют другие гетерофункциональные кислоты.

19.5. Отдельные представители

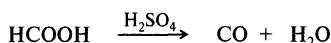
Муравьиная кислота HCOOH — простейший представитель карбоновых кислот алифатического ряда. Название связано с тем, что муравьиная кислота обнаружена в выделениях муравьев, содержится она также в волосках листьев

крапивы. Соли и сложные эфиры муравьиной кислоты имеют название *форматы*. В промышленности муравьиную кислоту получают гидролизом формамида или взаимодействием оксида углерода(II) с горячим раствором гидроксида натрия при повышенном давлении:



Муравьиная кислота, в отличие от других карбоновых кислот, обладает восстановительными свойствами, восстанавливает оксид серебра (реакция «серебряного зеркала») и гидроксид меди(II). В органических реакциях часто используется в качестве восстановителя.

Под действием концентрированной серной кислоты муравьиная кислота дегидратируется с образованием оксида углерода(II):



Муравьиную кислоту используют как консервант в пищевой промышленности и в сельском хозяйстве, в текстильном и кожевенном производстве. Эфиры и амиды муравьиной кислоты применяют в качестве растворителей.

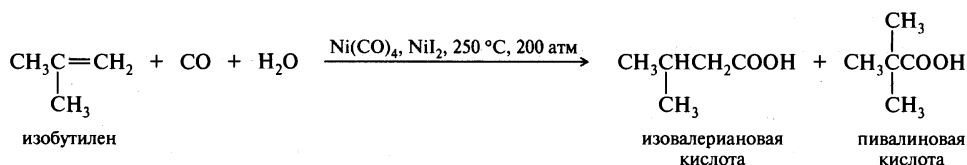
Уксусная кислота CH_3COOH — известное с глубокой древности вещество, ее 3—6%-е растворы (столовый уксус) используют как вкусовую приправу и консервант. Консервирующее действие уксусной кислоты связано с тем, что создаваемая ею кислая среда подавляет развитие гнилостных бактерий и плесневых грибов. Чистая уксусная кислота представляет собой прозрачную жидкость с резким раздражающим запахом, при попадании на кожу и слизистые оболочки вызывает ожоги. При температуре $16,6^\circ\text{C}$ она затвердевает, поэтому ее называют «ледяной» уксусной кислотой. Соли и эфиры уксусной кислоты называются *ацетатами*.

В промышленности уксусную кислоту получают каталитическим окислением бутана кислородом воздуха. Значительные количества уксусной кислоты производят путем окисления ацетальдегида, который в свою очередь получают окислением этилена кислородом воздуха на палладиевом катализаторе. Пищевую уксусную кислоту получают микробиологическим окислением этанола (уксуснокислое брожение).

Основная часть производимой уксусной кислоты расходуется на производство искусственных волокон на основе целлюлозы (ацетатное волокно). Эфиры уксусной кислоты применяют в качестве растворителей лаков и красок. Соли (ацетат свинца, основной ацетат алюминия), эфиры (ацетилсалициловая кислота, бисакодил, ацеклидин) и амиды (фенацетин, парацетамол) применяются в медицине в качестве лекарственных средств.

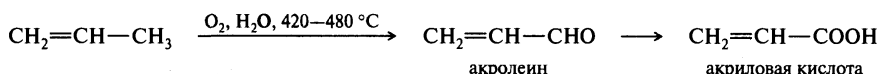
Изовалериановая кислота $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{COOH}$ — вещество, содержащееся (вместе со своим изомером 2-метилбутановой кислотой) в значительных количествах в корнях и корневищах валерианы и придающее им характерный

запах. Получают изовалериановую кислоту окислением изоамилового спирта (3-метилбутанола-1) или гидрокарбонилированием изобутилена, например:

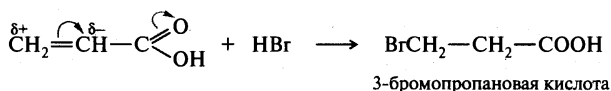


Изовалериановая кислота используется для получения таких лекарственных средств, как валидол и бромизовал. Из нее синтезируют в промышленности незаменимую α -аминокислоту L-валин. Этиловый эфир α -бромизовалериановой кислоты $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}(\text{Br})\text{COOC}_2\text{H}_5$ входит в состав валокордина, корвалола и валосердина.

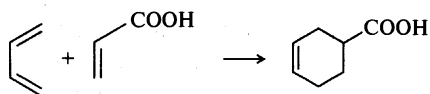
Акриловая кислота $\text{CH}_2=\text{CHCOOH}$ — простейшая ненасыщенная алифатическая карбоновая кислота. Соли и эфиры ее называются *акрилатами*. Получают ее гидрокарбонилированием ацетилена или парофазным окислением пропилена над молибденовым или кобальтовым катализаторами через стадию образования акролеина, например:



Акриловая кислота — типичный представитель α,β -ненасыщенных кислот, связь $\text{C}=\text{C}$ в молекулах которых находится в сопряжении с карбонильной группой. Вследствие электроноакцепторного действия карбоксильной группы реакции электрофильного присоединения к двойной связи акриловой кислоты протекают против правила Марковникова:



В реакциях диенового синтеза акриловая кислота ведет себя как диенофил (см. 9.3.3):



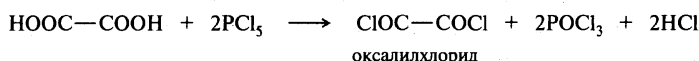
Акриловая кислота и ее производные склонны к полимеризации, поэтому их хранят с добавлением ингибиторов радикальных процессов, например, гидрохинона. Полимеры на основе акриловой кислоты — полиакриловая кислота, полиакриламид, полиакрилонитрил, полиметилакрилат, полиметилметакрилат — имеют большое практическое значение (см. 11.2).

Бензойная кислота $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$ — простейшая ароматическая карбоновая кислота. В свободном виде содержится в различных эфирных маслах и смолах растительного происхождения. Широко распространена в природе, встречается в ягодах растений семейства брусничных — клюкве, бруснике, чернике. Соли и эфиры бензойной кислоты называются *бензоатами*, эфиры имеют приятный запах и содержатся в гвоздичном, туберозовом и других эфирных маслах.

В промышленности бензойную кислоту получают окислением толуола кислородом воздуха в присутствии катализаторов — солей кобальта и марганца или оксида ванадия(V).

Применяют как полупродукт для синтеза лекарственных соединений, душистых веществ и красителей, а также в качестве консерванта для пищевых продуктов. Бензоат натрия используется в медицине как отхаркивающее средство.

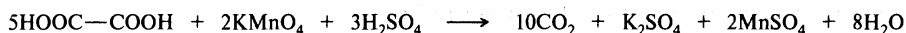
Щавелевая кислота HOOC—COOH — простейшая дикарбоновая кислота, широко распространена в растительном мире. В виде солей содержится в листьях щавеля, кислицы, ревеня. Нерастворимая кальциевая соль является составной частью почечных камней. Щавелевая кислота — одна из самых сильных органических кислот, соли и эфиры ее имеют название *оксалаты*. При нагревании щавелевой кислоты с хлоридом фосфора(V) образуется оксалилхлорид (полный хлорангидрид), используемый в препаративной органической химии для получения хлорангидридов других карбоновых кислот.



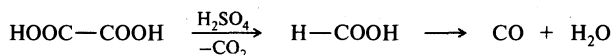
В промышленности щавелевую кислоту получают из формиата натрия:



Щавелевая кислота проявляет восстановительные свойства: в кислом растворе окисляется перманганатом калия в оксид углерода(IV). Эта реакция используется в аналитической химии для установления точной концентрации растворов перманганата калия. На восстановительных свойствах щавелевой кислоты основан способ удаления буро-коричневых пятен от перманганата калия.

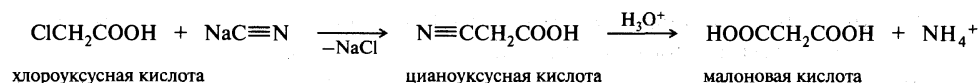


При нагревании в присутствии серной кислоты сначала происходит декарбоксилирование щавелевой кислоты, а затем разложение образовавшейся из нее муравьиной кислоты:



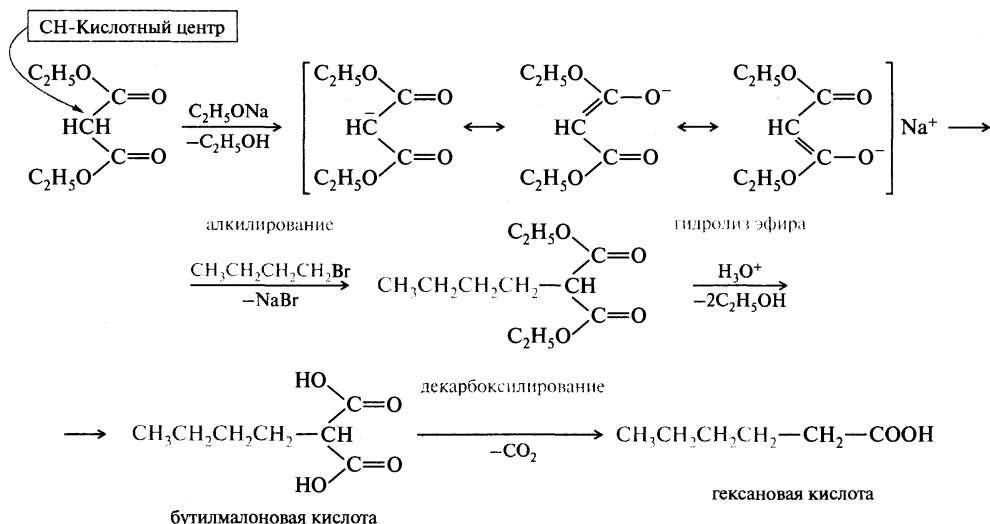
Качественной реакцией для обнаружения щавелевой кислоты и ее солей служит образование нерастворимого оксалата кальция.

Малоновая кислота $\text{HOOCCH}_2\text{COOH}$ — вещество, выделенное из сока сахарной свеклы. В промышленности малоновую кислоту получают из хлоруксусной через промежуточную стадию образования цианоуксусной кислоты, которую гидролизуют в малоновую кислоту:



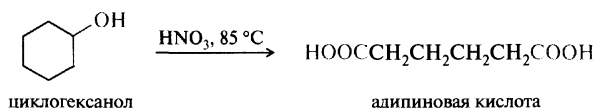
Большое практическое значение имеет диэтиловый эфир малоновой кислоты, называемый просто **малоновым эфиром**, который широко применяют в синтезе карбоновых кислот. Малоновый эфир за счет двух электроноакцепторных групп, связанных с α -атомом углерода, обладает СН-кислотными свойствами ($pK_a \sim 13$). Под действием сильных оснований, таких, как металли-

ческий натрий или этюксид натрия, от молекулы малонового эфира отщепляется протон. В образовавшемся анионе заряд делокализован при участии двух соседних сложноэфирных групп. Анион малонового эфира является нуклеофилом и может быть проалкилирован первичными или вторичными алкилгалогенидами. После гидролиза сложноэфирных групп и декарбоксилирования замещенной малоновой кислоты получается карбоновая кислота, содержащая на два атома углерода больше, чем у исходного галогенида.



Янтарная кислота $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ — впервые выделена из продуктов сухой перегонки янтаря немецким алхимиком Агриколой в 1556 г., откуда и получила свое название. Соли и эфиры янтарной кислоты имеют название *сукцинаты* (от лат. *succinum* — янтарь). Янтарная кислота — промежуточный продукт биологического расщепления белков, углеводов и жиров.

Адипиновая кислота $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$ — в промышленности получается при окислении циклогексанола 50%-й азотной кислотой в присутствии медно-ванадиевого катализатора:



В большом количестве адипиновая кислота расходуется на изготовление полиамидного волокна **найлона**.

Бутендиовая кислота $\text{HOOCCH}=\text{CHCOOH}$ — простейшая ненасыщенная дикарбоновая кислота. Существует в виде стереоизомеров: *цис*-изомера (малеиновой кислоты) и *транс*-изомера (фумаровой кислоты). Эти кислоты отличаются по своим физическим и химическим свойствам (см., например, табл. 19.1). Малеиновая кислота в природе не найдена. Ее получают каталитическим окислением бензола кислородом воздуха, причем сначала образуется малеиновый ангидрид, который затем гидролизуют в кислоту. Малеиновый ангидрид и малеиновая кислота используются в производстве полиэфирных смол, стеклопластиков, лакокрасочных материалов.

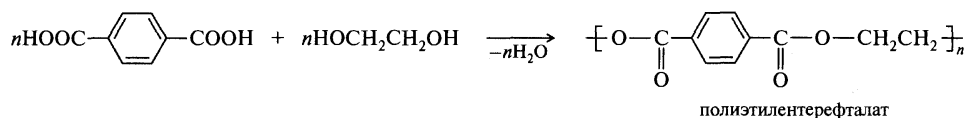
Фумаровая кислота широко распространена в природе, содержится в грибах, лишайниках и высших растениях, например дымянке (*Fumaria officinalis*), от которой она получила свое название. Фумаровая кислота участвует в биохимических процессах. В промышленности получается изомеризацией малеиновой кислоты при нагревании или УФ-облучении. Эта реакция свидетельствует о большей энергетической устойчивости *транс*-изомера.

Фумаровая кислота, как и малеиновая, используется для получения пластических масс и лакокрасочных материалов. Благодаря своему кислому вкусу применяется в качестве вкусовой добавки к пищевым продуктам.

Фталевая кислота — в промышленности получается гидролизом фталевого ангидрида, который в свою очередь образуется при каталитическом окислении *о*-ксилола или нафталина кислородом воздуха.

Как уже упоминалось, фталевая кислота при нагревании легко отщепляет воду и превращается во фталевый ангидрид. Именно фталевый ангидрид, а не сама кислота, служит источником для получения различных производных фталевой кислоты. Более половины производимого в мире фталевого ангидрида расходуется на получение средних (полных) эфиров фталевой кислоты — диметил-, диэтил- и диоктилфталатов. Эти эфиры добавляют в качестве пластификаторов к поливинилхлориду для придания эластичности изделиям из него. Диметилфталат используется как средство, отпугивающее комаров.

Терефталевая кислота — в промышленности получается при каталитическом окислении *п*-ксилола кислородом воздуха; применяется в производстве полиэфирного волокна **лавсана**. Основу лавсана составляет полиэтилентерефталат, получаемый в результате поликонденсации терефталевой кислоты и этиленгликоля при 250—300 °С:



19.6. Спектральная идентификация

Сведения об идентификации карбоновых кислот физико-химическими методами изложены в гл. 20 (см. 20.9).

Глава 20

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

20.1. Общая характеристика

Функциональными производными называют производные карбоновых кислот, у которых OH-группа замещена нуклеофильной частицей Z.

Как изложено в предыдущей главе, нуклеофильное замещение в карбоксильной группе приводит к образованию функциональных производных карбоновых кислот общей формулы R—C(O)Z. Химическая природа фрагмента Z

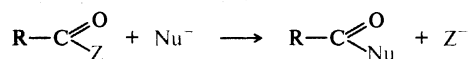
Таблица 20.1. Функциональные производные карбоновых кислот $R-C(O)Z$

Z	Типы производных	Z	Типы производных
—OR'	Сложные эфиры	—NH ₂ , —NHR, —NR ₂	Амиды
—OOH	Пероксикислоты	—NHOH	Гидроксамовые кислоты
—OC(O)R	Ангидриды	—NHNH ₂	Гидразиды
—SR'	Тиоэфиры	—NHC(O)NH ₂	Уреиды
—Hal	Галогенангидриды	—N ₃	Ацилазиды

варьирует в широком диапазоне, что обуславливает разнообразие функциональных производных (табл. 20.1).

Функциональные производные, подобно карбоновым кислотам, способны вступать в реакции ацилирования, и поэтому их можно рассматривать как *ацильные производные* различных нуклеофилов. Реакции ацилирования приводят к образованию других функциональных производных карбоновых кислот.

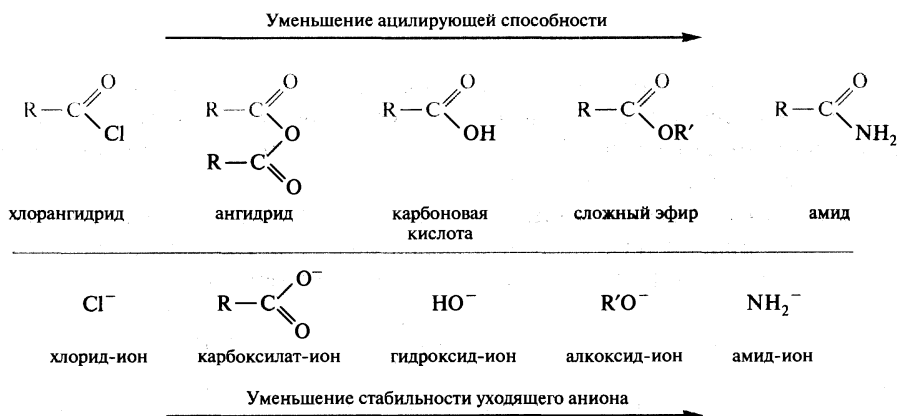
Реакции ацилирования с участием функциональных производных карбоновых кислот представляют собой реакции нуклеофильного замещения у sp^2 -гибридизованного атома углерода:



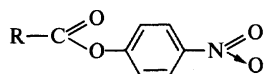
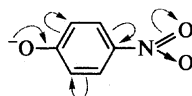
Реакционная способность функциональных производных в реакциях ацилирования (ацилирующая способность) зависит от природы частицы Z и коррелируется со стабильностью уходящего аниона Z^- :

❗ чем стабильнее анион, тем выше реакционная способность ацильного производного.

Наибольшей ацилирующей активностью обладают галогенангидриды и ангидриды, так как их ацильные остатки соединены с хорошими уходящими группами — галогенид-ионами и анионами карбоновых кислот. Сложные эфиры и амиды проявляют более низкую ацилирующую способность, потому что соответственно алкоксид- и амид-ионы не относятся к стабильным анионам и не являются хорошими уходящими группами. Такой подход к оценке ацилирующей способности показан ниже на примере сопоставления наиболее важных функциональных производных карбоновых кислот:



Место других ацильных производных в этом ряду можно прогнозировать, сравнивая относительную стабильность уходящих групп. При этом положение в ряду функциональных производных не следует рассматривать как раз и навсегда заданное. Например, известно, что сложные эфиры менее реакционноспособны, чем карбоновые кислоты, но имеются случаи, когда уходящая группа $R'O^-$ более стабильна, чем гидроксид-ион. Так, сложные эфиры *p*-нитрофенола продуцируют хорошую уходящую группу — *p*-нитрофенолят-ион, а потому являются более сильными ацилирующими агентами, чем карбоновые кислоты (это обстоятельство используется в пептидном синтезе).

сложный эфир *p*-нитрофеноластабилизированный за счет сопряжения *p*-нитрофенолят-ион

Реакции ацилирования протекают в основном по тетраэдрическому механизму, который включает две стадии. Первая, медленная стадия состоит в присоединении нуклеофила по двойной связи $C=O$ и образовании тетраэдрического интермедиата. На стадии происходит отщепление уходящей группы.



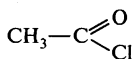
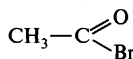
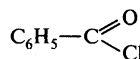
Реакции ацилирования катализируются как кислотами, так и основаниями. Катализируемая кислотами бимолекулярная реакция $A_{AC}2$ включает дополнительно стадию присоединения протона (катализатора) и стадию регенерации катализатора. По этому механизму протекают уже упоминавшиеся реакции этерификации и кислотного гидролиза сложных эфиров (см. 19.4.2). Тетраэдрический механизм реализуется также в условиях основного катализа и сокращенно обозначается $B_{AC}2$, т. е. катализируемая основанием ацильная бимолекулярная реакция.

20.2. Галогенангидриды

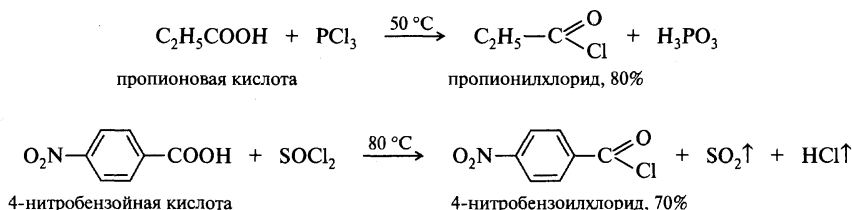
Галогенангидридами называются функциональные производные карбоновых кислот общей формулы $RC(O)Hal$.

Термин «галогенангидрид» нельзя признать удачным, так как «ангидрид» означает удаление воды, чего не наблюдается при превращении карбоновой кислоты в галогенангидрид. Тем не менее именно этот термин используется в русской химической номенклатуре.

Галогенангидриды представляют собой жидкости или твердые вещества с резким навязчивым запахом, сильно раздражают кожу и слизистые оболочки. Практическое значение имеют ацилхлориды и ацилбромиды.

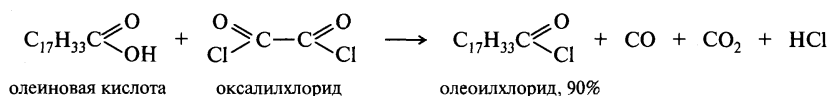
ацетилхлорид,
т. пл. $-113^\circ C$, т. кип. $52^\circ C$ ацетилбромид,
т. пл. $-96^\circ C$, т. кип. $77^\circ C$ бензоилхлорид,
т. пл. $-0,5^\circ C$, т. кип. $197^\circ C$

Способы получения. Хлорангидриды получают из карбоновых кислот при действии на них галогенидов фосфора или тионилхлорида (см. 19.4.2).

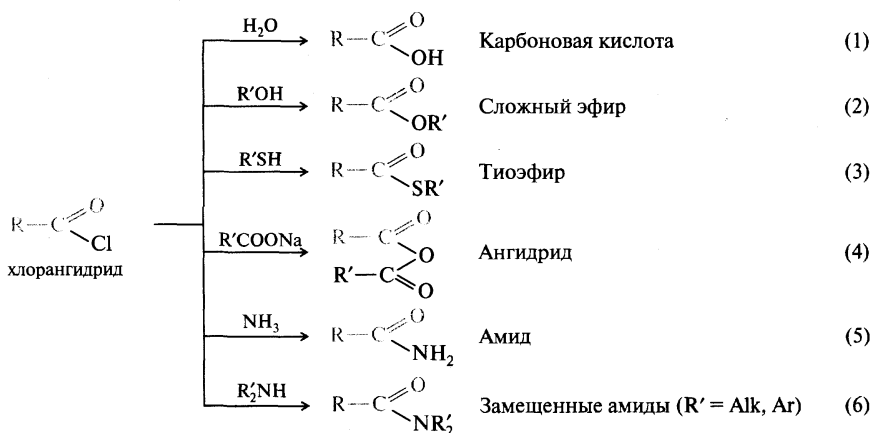


Тионилхлорид обычно используется для получения высококипящих хлорангидридов. Об окончании реакции удобно судить по прекращению выделения газообразных продуктов (SO_2 и HCl).

Хлорангидриды можно получать при действии на кислоты других хлорангидридов; часто для этих целей применяют хлорангидрид щавелевой кислоты (оксалилхлорид):

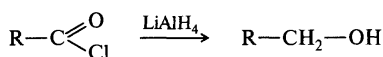


Реакции ацилирования. Галогенангидриды относятся к наиболее активным ацилирующим агентам, их используют для получения большинства других функциональных производных карбоновых кислот [реакции (2)—(6)]. Ацилгалогениды очень легко гидролизуются в карбоновые кислоты [реакция (1)], поэтому их хранят в условиях, исключающих доступ влаги воздуха.

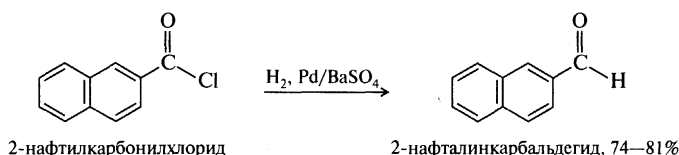


С помощью галогенангидридов удается проацилировать такие соединения, которые не вступают в реакцию с другими ацилирующими агентами, например, третичные спирты и фенолы.

Восстановление. Галогенангидриды восстанавливают комплексными гидридами металлов в первичные спирты:



Гидрирование галогенангидридов на палладиевом катализаторе приводит к альдегидам:



20.3. Ангидриды

Ангидридами называются функциональные производные карбоновых кислот общей формулы RC(O)OC(O)R' .

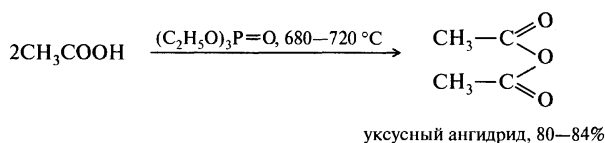
Ангидриды можно рассматривать как продукты отщепления воды от карбоксильных групп двух молекул монокарбоновой кислоты или одной молекулы дикарбоновой кислоты. Существуют три основных типа ангидридов — *симметричные*, включающие остатки одинаковых карбоновых кислот, *смешанные*, содержащие остатки разных кислот, в том числе минеральных, и *циклические* ангидриды — производные дикарбоновых кислот:



Ангидриды представляют собой жидкости или твердые вещества, низшие ангидриды имеют раздражающий запах, похожий на запах соответствующей кислоты.

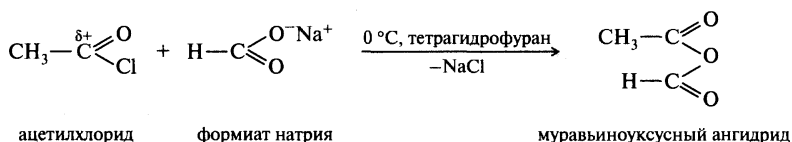
Способы получения. Некоторые способы получения ангидридов непосредственно из карбоновых кислот были обсуждены в предыдущей главе (см. 19.4.2). Существуют и другие методы получения ангидридов, в основе которых лежат реакции ацилирования.

Уксусный ангидрид в промышленности получают высокотемпературной дегидратацией уксусной кислоты в присутствии триэтилфосфата:

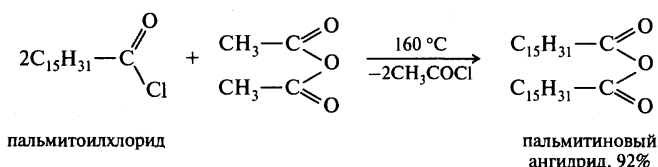


Одним из универсальных способов получения симметричных и смешанных ангидридов является взаимодействие ацилгалогенидов с солями карбоновых кислот [см. 20.2, реакция (4)]. Используют для этого натриевые, калиевые, серебряные, таллиевые соли, а также соли третичных аминов. Хлорангидрид

в этой реакции выполняет роль ацилирующего агента, а соль карбоновой кислоты — роль нуклеофила:



Симметричные ангидриды можно также получить при взаимодействии хлорангидридов с уксусным ангидридом:



Реакции ацилирования. Высокая ацилирующая способность ангидридов используется для получения большинства функциональных производных карбоновых кислот, как показано на примере уксусного ангидрида:

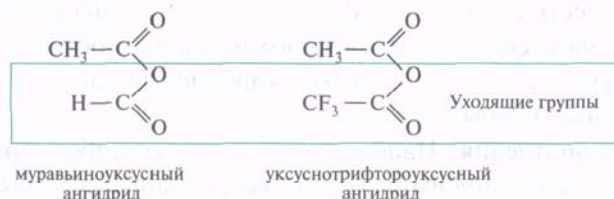


Реакции ацилирования протекают в условиях как кислотного, так и основного катализа или без катализатора. В качестве кислотных катализаторов применяют серную и фосфорную кислоты, хлорид цинка, *n*-толуолсульфоновую кислоту (см. 20.8.1) и др. Ацетат натрия, алкоголяты и феноляты щелочных металлов применяют как основные катализаторы. Ангидриды, как и галогенангидриды, способны ацилировать такие малоактивные нуклеофилы, как третичные и другие пространственно затрудненные спирты, алкилфенолы, низкоосновные ароматические амины.

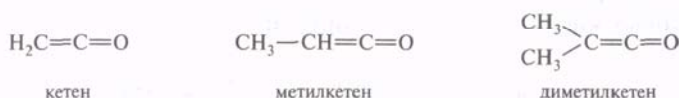
Из симметричных ангидридов наибольшее значение имеет уксусный ангидрид (ацетангидрид). Использование других симметричных ангидридов в реакциях ацилирования не оправдано из-за того, что при ацилировании ангидридами на один моль нуклеофила расходуется один моль ангидрида, т. е. происходит двойной расход исходной карбоновой кислоты.

С помощью смешанных ангидридов в молекулу нуклеофила вводится остаток более слабой кислоты, потому что анион сильной кислоты является хорошей уходящей группой. Так, при ацилировании муравьиноуксусным или

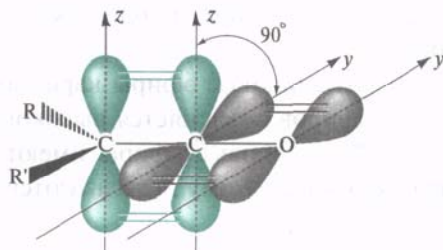
уксуснотрифтороуксусным ангидридом уходящими группами будут соответственно формиат- и трифтороацетат-ионы:



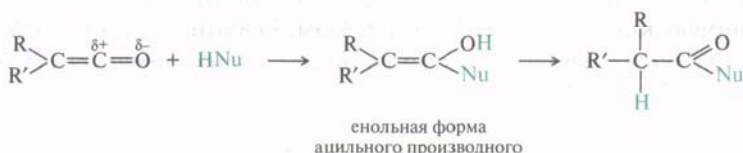
Кетены. Активными ацилирующими агентами являются кетены, которые можно рассматривать как внутренние ангидриды карбоновых кислот, т. е. продукты внутримолекулярной дегидратации карбоновых кислот:



Атом углерода карбонильной группы кетенов находится в *sp*-гибридном состоянии, а π -связи располагаются в двух взаимно перпендикулярных плоскостях:



Благодаря тому что частичный положительный заряд на карбонильном атоме углерода не компенсирован ни мезомерным, ни индуктивным эффектом, кетены очень легко присоединяют нуклеофильные реагенты. В результате образуются неустойчивые енольные формы (см. 24.3.2), которые превращаются в ацильные производные:



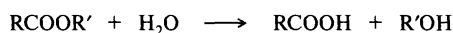
Из кетенов могут быть получены разнообразные ацильные производные — ангидриды, галогенангидриды, амиды, сложные эфиры и др. (см. 22.3.2).

20.4. Сложные эфиры

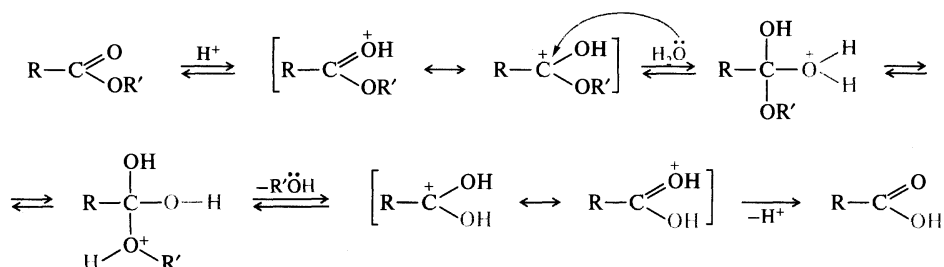
Сложными эфирами называются функциональные производные карбоновых кислот общей формулы $\text{RC}(\text{O})\text{OR}'$.

Сложные эфиры низших спиртов и карбоновых кислот представляют собой летучие жидкости, с приятным запахом, плохо растворимые в воде и хорошо — в большинстве органических растворителей. Запахи сложных эфи-

Гидролиз. Важнейшей из реакций ацилирования является гидролиз сложных эфиров с образованием спирта и карбоновой кислоты:

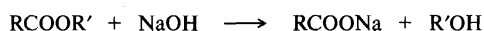


Реакция осуществляется как в кислой, так и в щелочной среде. Кислотно-катализируемый гидролиз сложных эфиров — реакция, обратная этерификации (см. 19.4.2), протекает по тому же самому механизму $A_{AC}2$:

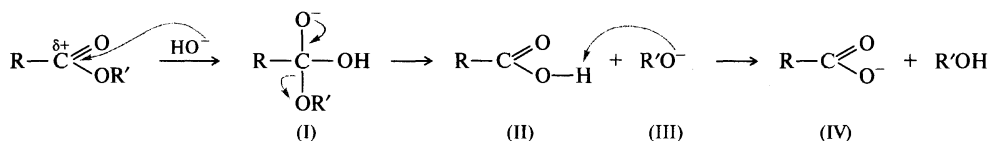


Нуклеофилом в этой реакции является вода. Смещение равновесия в сторону образования спирта и кислоты обеспечивается добавлением избытка воды.

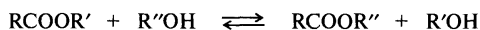
Щелочной гидролиз необратим, в процессе реакции на моль эфира расходуется моль щелочи, т. е. щелочь в этой реакции выступает в качестве расходного реагента, а не катализатора:



Гидролиз сложных эфиров в щелочной среде протекает по бимолекулярному ацильному механизму $B_{AC}2$ через стадию образования тетраэдрического интермедиата (I). Необратимость щелочного гидролиза обеспечивается практически необратимым кислотно-основным взаимодействием карбоновой кислоты (II) и алкоксид-иона (III). Образовавшийся анион карбоновой кислоты (IV) сам является довольно сильным нуклеофилом и потому не подвергается нуклеофильной атаке.



Перезетерификация. С помощью этой реакции осуществляется взаимопревращение сложных эфиров одной и той же кислоты по схеме:

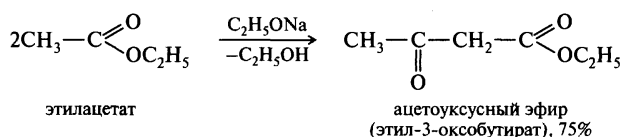


Перезетерификация — обратимый процесс, катализируется как кислотами, так и основаниями, и протекает по тем же механизмам, что и реакции этерификации и гидролиза сложных эфиров. Равновесие смещают общеизвестными приемами, а именно применением избытка спирта-реагента ($\text{R}''\text{OH}$ на приведенной схеме — для смещения вправо) или отгонкой одного из продуктов реакции, если он — самый низкокипящий компонент. Перезетерификацией, на-

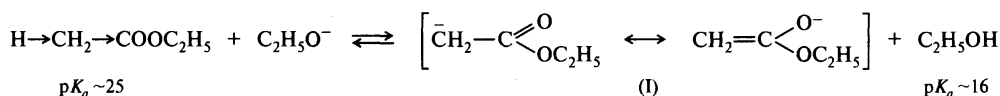
пример, получают известный анестетик **новокаин** (основание) из этилового эфира *n*-аминобензойной кислоты:



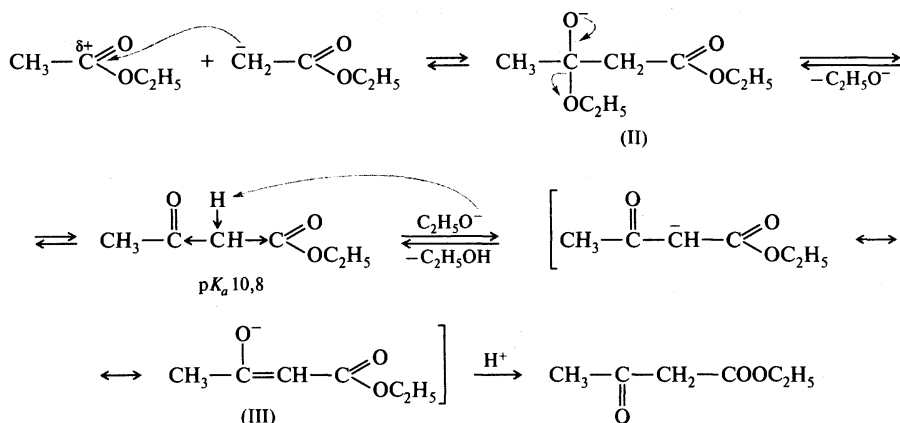
Сложноэфирная конденсация. При конденсации двух молекул сложного эфира в присутствии основного катализатора образуются эфиры β-оксокислот:



Молекула этилацетата обладает слабыми СН-кислотными свойствами за счет индуктивного эффекта сложноэфирной группы и способна взаимодействовать с сильным основанием — этоксид-ионом:



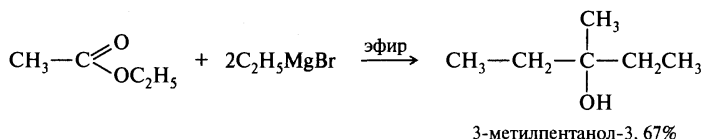
Образовавшийся анион (I) атакует карбонильную группу другой молекулы этилацетата, образуя тетраэдрический интермедиат (II), который затем стабилизируется путем отщепления этоксид-иона. Поскольку образовавшийся ацетоуксусный эфир обладает значительно большей кислотностью (pK_a 10,8), чем этанол ($pK_a \sim 16$), то при взаимодействии с этоксид-ионом он превращается в соответствующий анион (III).



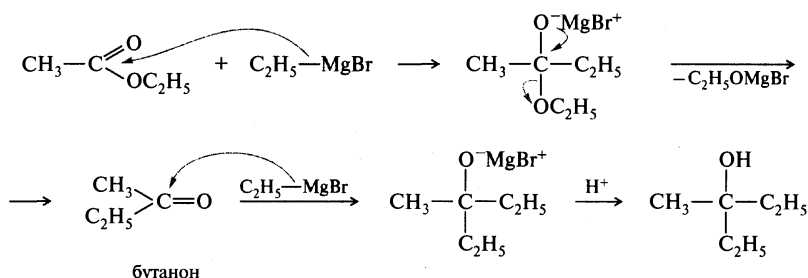
Все стадии сложноэфирной конденсации обратимы, причем равновесие первой стадии сильно смещено влево, так как спирт более сильная кислота, чем этилацетат. Смещение равновесия вправо достигается использованием алкоголята, не содержащего спирта. При этом на 1 моль образующегося β-кето-эфира расходуется 1 моль алкоголята. В образовавшемся анионе (III) отрица-

тельный заряд делокализован за счет сопряжения. Смещению равновесия в сторону продукта конденсации способствует также отгонка образующегося спирта. Для выделения ацетоуксусного эфира реакционную смесь обрабатывают разбавленной минеральной кислотой. При этом анион (III) присоединяет протон и превращается в ацетоуксусный эфир.

Взаимодействие с магниорганическими соединениями. Сложные эфиры присоединяют реактивы Гриньяра с образованием третичных спиртов:

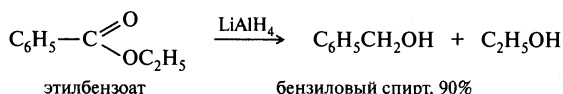


Вначале одна молекула магниорганического соединения присоединяется к карбонильной группе молекулы сложного эфира. От образовавшегося продукта присоединения отщепляется алкоксигруппа, что приводит к получению кетона, который присоединяет вторую молекулу реактива Гриньяра. Гидролиз магниевого алкоголята обычно проводят разбавленной минеральной кислотой.

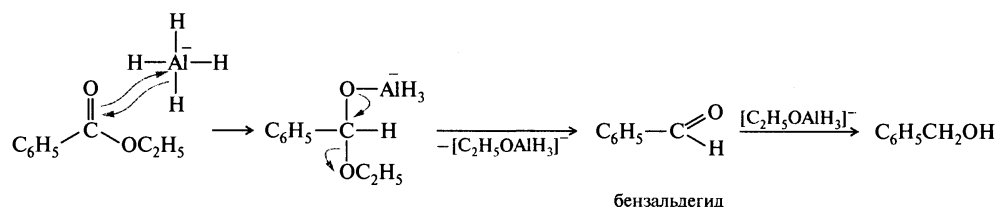


Карбонильная активность сложных эфиров из-за электронодонорного действия алкоксигруппы существенно ниже, чем у кетонов, поэтому в этой реакции не удастся выделить промежуточно образующийся кетон.

Восстановление. Сложные эфиры чаще восстанавливают в первичные спирты, реже — в альдегиды или простые эфиры. Обычно для восстановления используют алюмогидрид лития:

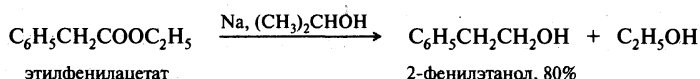


В этой реакции вначале по механизму присоединения—отщепления через тетраэдрический интермедиат образуется альдегид, т. е. фактически проходит ацилирование гидрид-иона. Затем по механизму нуклеофильного присоединения альдегид восстанавливается в первичный спирт (см. 18.4.5).

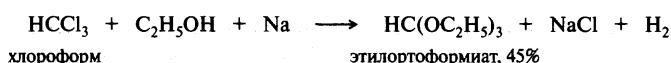
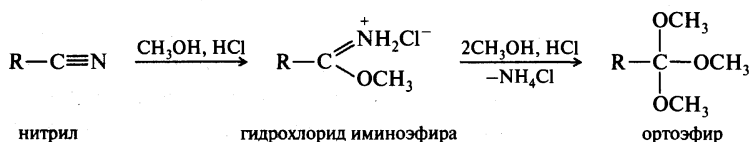


На восстановление 1 моль сложного эфира расходуется 0,5 моль комплексного гидрида, что в два раза больше, чем при восстановлении альдегидов и кетонов.

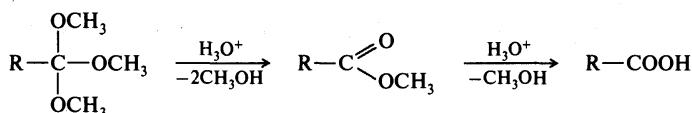
Сложные эфиры также восстанавливают натрием, например, в изопропиловом спирте:



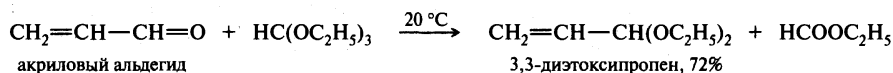
Ортоэфиры. Гидратные формы карбоновых кислот — ортокарбоновые кислоты $\text{RC}(\text{OH})_3$ — неустойчивы, однако их эфиры $\text{RC}(\text{OR})_3$ — вполне устойчивые соединения. Их получают алкоголизом нитрилов или 1,1,1-тригалогенопроизводных:



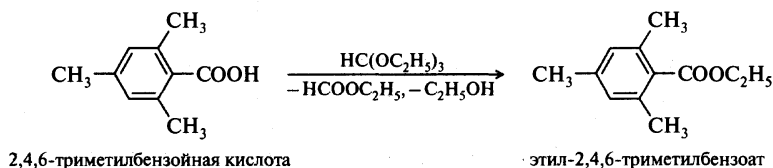
Ортоэфиры устойчивы в щелочной и чрезвычайно легко гидролизуются в кислой среде. При гидролизе вначале образуется сложный эфир, а затем карбоновая кислота:



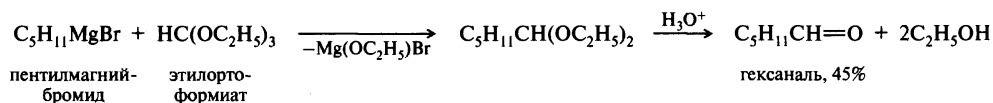
Ортоэфиры используют для получения ацеталей. Использование этого способа целесообразно тогда, когда альдегиды и особенно кетоны обладают низкой реакционной способностью в реакциях нуклеофильного присоединения.



При взаимодействии ортоэфиров с карбоновыми кислотами образуются сложные эфиры. Реакция протекает без участия кислотных или основных катализаторов, поэтому наряду с диазометановым методом (см. 22.3.1) она может быть применена для получения сложных эфиров из кислот, чувствительных к действию кислот или оснований. Используя ортоэфиры, можно получать сложные эфиры пространственно затрудненных кислот, например, 2,4,6-триметилбензойной:



Ортоформаты при взаимодействии с реактивами Гриньяра образуют ацетали, которые гидролизуют в альдегиды:



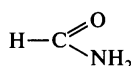
20.5. Амиды

Амидами называются функциональные производные карбоновых кислот общей формулы $R-C(O)-NH_2$ или $R-C(O)-NHR'$, где $n = 0-2$.

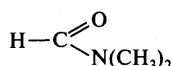
В незамещенных амидах ацильный остаток соединен с незамещенной аминогруппой, в *N*-замещенных амидах один из атомов водорода замещен одним алкильным или арильным радикалом, в *N,N*-дизамещенных — двумя.

В систематических названиях амидов наличие соответствующей группировки обозначается суффиксом **-амид**. Если атом углерода амидной группы не входит в состав углеводородной основы, то используют суффикс **-карбоксамид**. В *N*-замещенных амидах в качестве локанта применяется курсивная латинская буква *N*. Сохранились, кроме того, полусистематические названия, в которых суффикс **-амид** соединен с основой латинского названия карбоновой кислоты (формамид, ацетамид), а также некоторые тривиальные названия, такие, как «анилиды» (ацилированные анилины) или «толуидиды» (ацилированные толуидины).

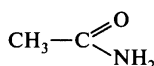
Амиды представляют собой кристаллические вещества с относительно высокими и четкими температурами плавления, что позволяет использовать некоторые из них в качестве производных для идентификации карбоновых кислот. В редких случаях амиды являются жидкостями, например, амиды муравьиной кислоты — формамид и *N,N*-диметилформамид — известные дипольные апротонные растворители. Низшие амиды хорошо растворимы в воде.



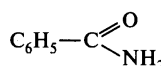
формамид,
т. пл. 2,5 °С,
т. кип. 210 °С



N,N-диметилформамид,
т. пл. -61 °С,
т. кип. 153 °С

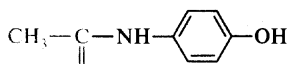


ацетамид,
т. пл. 82 °С,
т. кип. 221 °С

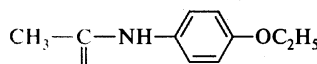


бензамид,
т. пл. 130 °С,
т. кип. 290 °С

Амиды являются одними из самых устойчивых к гидролизу функциональных производных карбоновых кислот, благодаря чему широко распространены в природе. Многие амиды применяются в качестве лекарственных средств. Уже около века используются в медицинской практике **парацетамол** и **фенацетин**, являющиеся замещенными амидами уксусной кислоты:



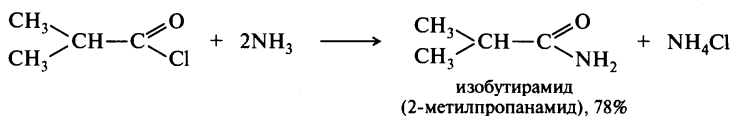
парацетамол



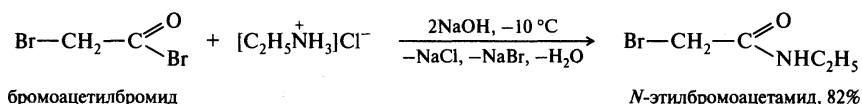
фенацетин

Способы получения. Наиболее важным методом получения амидов является ацилирование аммиака и аминов галогенангидридами [см. 20.2, реакции (5) и (6)], ангидридами [см. 20.3, реакции (4) и (5)] и сложными эфирами.

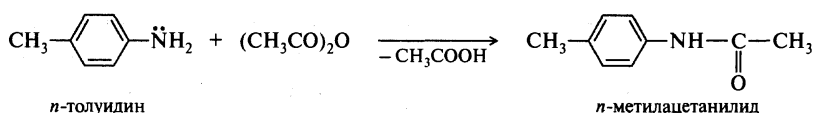
Ацилирование аммиака и аминов галогенангидридами. Реакция ацилирования аммиака и аминов галогенангидридами экзотермична и проводится при охлаждении:



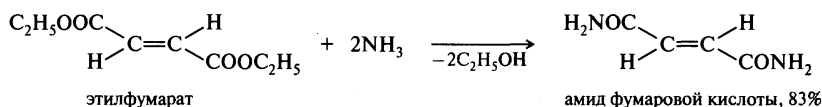
На один эквивалент образующегося амида расходуется два эквивалента аммиака или амина. Если нужно уменьшить расход амина, то используют методику Шоттена—Баумана, в которой для связывания выделяющегося галогеноводорода добавляют водный раствор щелочи или карбоната. При этом необходимо поддерживать слабощелочное значение pH среды во избежание гидролиза галогенангидрида.



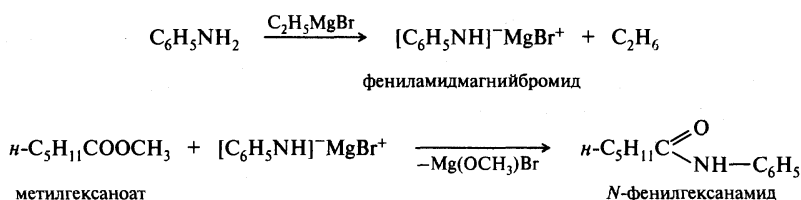
Ацилирование аммиака и аминов ангидридами. Для ацетилирования аминов чаще всего используется самый доступный из ангидридов — уксусный ангидрид:



Аммонолиз сложных эфиров. Амиды получают с помощью аммонолиза сложных эфиров. Например, при действии водного аммиака на диэтилфумарат образуется полный амид фумаровой кислоты:

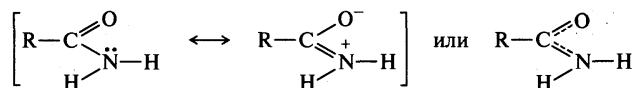


При аммонолизе сложных эфиров аминами с низкой нуклеофильностью последние предварительно превращают в амиды щелочных или щелочно-земельных металлов:

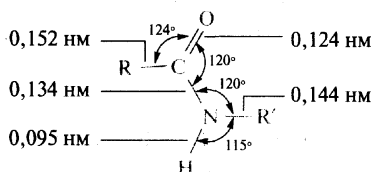


Из сольволитических методов получения амидов следует отметить еще аммонолиз кетенов (см. 20.3) и гидролиз нитрилов (см. 20.6).

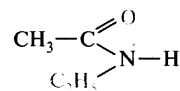
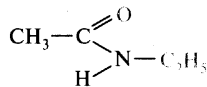
Строение амидов. Электронное строение амидной группы в значительной степени сходно со строением карбоксильной группы. Амидная группа является *p,π*-сопряженной системой, в которой неподеленная пара электронов атома азота сопряжена с электронами *π*-связи C=O. Делокализация электронной плотности в амидной группе может быть представлена двумя резонансными структурами:



За счет сопряжения связь C—N в амидах имеет частично двоевязанный характер, длина ее существенно меньше длины одинарной связи в аминах, тогда как связь C=O несколько длиннее, чем связь C=O в альдегидах и кетонах. Амидная группа из-за сопряжения имеет плоскую конфигурацию. Ниже приведены геометрические параметры молекулы *N*-замещенного амида, установленные с помощью рентгеноструктурного анализа:

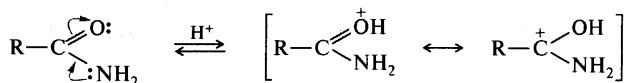


Важным следствием частично двоевязанного характера связи C—N является довольно высокий энергетический барьер вращения вокруг этой связи, например, для диметилформамида он составляет 88 кДж/моль. По этой причине амиды, имеющие у атома азота разные заместители, могут существовать в виде π -диастереомеров. *N*-Замещенные амиды существуют преимущественно в виде *Z*-изомеров:

(E)-*N*-этилацетамид(Z)-*N*-этилацетамид

В случае *N,N*-дизамещенных амидов соотношение *E*- и *Z*-изомеров зависит от объема радикалов, соединенных с атомом азота. Стереизомеры амидов конфигурационно неустойчивы, их существование доказано в основном физико-химическими методами, в индивидуальном виде они выделялись лишь в отдельных случаях. Это связано с тем, что барьер вращения для амидов все-таки не такой высокий, как у алкенов, у которых он составляет 165 кДж/моль. Например, для метилформамида период вращения вокруг связи C—N составляет 0,1 с при 20 °C. Ясно, что за такой короткий период времени стереоизомеры не в состоянии проявить свою химическую индивидуальность.

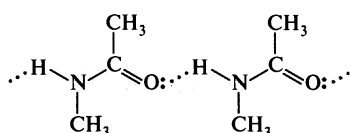
Кислотно-основные свойства. Амиды обладают слабыми как кислотными, так и основными свойствами. Основность амидов лежит в пределах значений pK_{BH^+} от -0,3 до -3,5. Причиной пониженной основности аминогруппы в амидах является сопряжение неподеленной пары электронов атома азота с карбонильной группой. При взаимодействии с сильными кислотами амиды протонируются по атому кислорода как в разбавленных, так и в концентрированных растворах кислот. Такого рода взаимодействие лежит в основе кислотного катализа в реакциях гидролиза амидов:



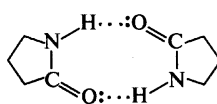
Незамещенные и *N*-замещенные амиды проявляют слабые NH-кислотные свойства, сравнимые с кислотностью спиртов (значения pK_a большинства

амидов находятся в пределах 15,1—19,0), и отщепляют протон только в реакциях с сильными основаниями.

Кислотно-основное взаимодействие лежит в основе образования амидами межмолекулярных ассоциатов, существованием которых объясняются высокие температуры плавления и кипения амидов. Возможно существование двух типов ассоциатов: линейных полимеров и циклических димеров. Преобладание того или иного типа определяется строением амида. Например, *N*-метилацетамид, для которого предпочтительна *Z*-конфигурация, образует линейный ассоциат, а лактамы (см. 25.4.2), имеющие жестко зафиксированную *E*-конфигурацию, образуют димеры:

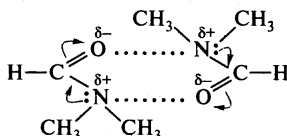


линейный ассоциат молекул
N-метилацетамида



димерный ассоциат молекул
 γ -бутиролактама

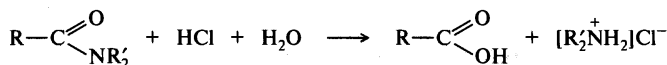
N,N-Дизамещенные амиды образуют димеры за счет диполь-дипольного взаимодействия двух полярных молекул:



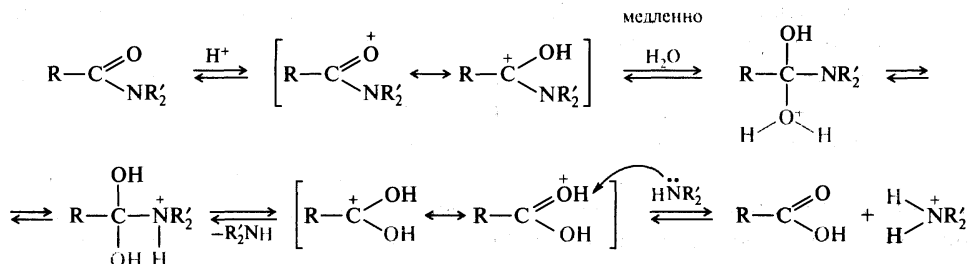
димерный ассоциат молекул *N,N*-диметилформамида

Реакции ацилирования. Вследствие наличия в сопряженной системе амидов сильной электронодонорной аминогруппы электрофильность карбонильного атома углерода, а следовательно, и реакционная способность амидов в реакциях ацилирования очень низкая. Низкая ацилирующая способность амидов объясняется также и тем, что амид-ион NH_2^- — плохая уходящая группа. Из числа реакций ацилирования практическое значение имеет гидролиз амидов, который можно проводить в кислой и щелочной средах. Амиды гидролизуются намного труднее, чем другие функциональные производные карбоновых кислот. Гидролиз амидов проводится в более жестких условиях по сравнению с гидролизом сложных эфиров.

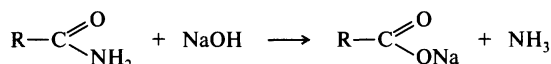
Кислотный гидролиз амидов — необратимая реакция, приводящая к образованию карбоновой кислоты и аммониевой соли:



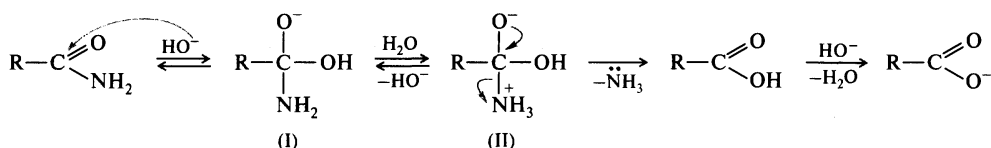
В большинстве случаев кислотный гидролиз амидов протекает по механизму бимолекулярного кислотного ацилирования $A_{AC}2$, т. е. во многом похож на механизм кислотного гидролиза сложных эфиров (см. 20.4). Необратимость реакции обусловлена тем, что аммиак или амин в кислой среде превращаются в ион аммония, не обладающий нуклеофильными свойствами:



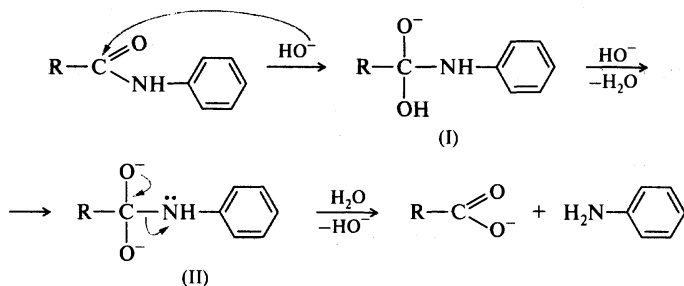
Щелочной гидролиз тоже необратимая реакция; в результате ее образуются соль карбоновой кислоты и аммиак или амин:



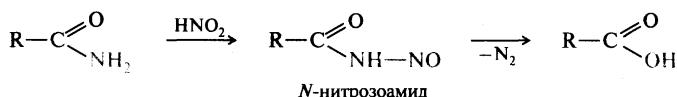
Щелочной гидролиз амидов, как и гидролиз сложных эфиров, протекает по тетраэдрическому механизму $B_{AC}2$ (см. 20.4). Реакция начинается с присоединения гидроксид-иона (нуклеофила) к электрофильному атому углерода амидной группы. Образовавшийся анион (I) протонируется по атому азота, и далее в биполярном ионе (II) формируется хорошая уходящая группа — молекула аммиака или амина. Полагают, что медленной стадией является распад тетраэдрического интермедиата (II).



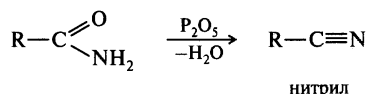
Для анилидов и других амидов с электроноакцепторными заместителями у атома азота распад тетраэдрического интермедиата (I) может проходить через образование дианиона (II):



Расщепление азотистой кислотой. При взаимодействии с азотистой кислотой и другими нитрозирующими агентами амиды превращаются в соответствующие карбоновые кислоты с выходами до 90%:

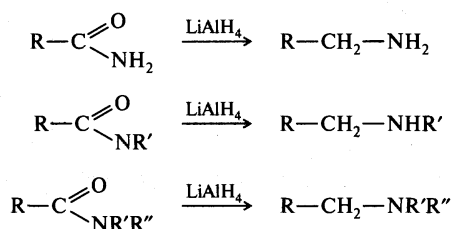


Дегидратация. Незамещенные амиды под действием оксида фосфора(V) и некоторых других реагентов (POCl_3 , PCl_5 , SOCl_2) превращаются в нитрилы:

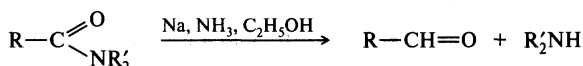


Восстановление. Амиды восстанавливаются значительно труднее альдегидов и кетонов, сложных эфиров, нитросоединений. В зависимости от применяемого реагента амиды могут быть восстановлены в амины (без разрыва связей $\text{C}-\text{N}$) или в альдегиды (с разрывом связи $\text{C}-\text{N}$).

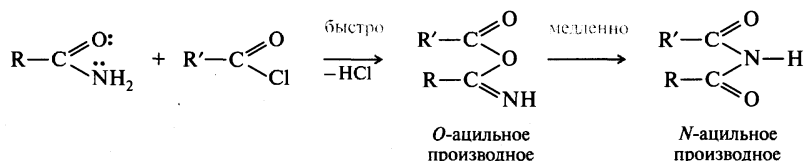
При действии алюмогидрида лития амиды восстанавливаются в первичные, вторичные и третичные амины:



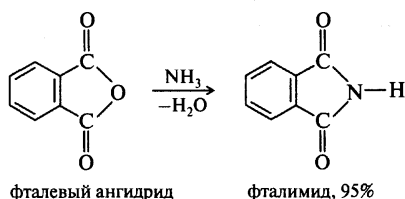
Восстановление *N*-замещенных амидов натрием в жидком аммиаке в присутствии спирта позволяет получать с хорошими выходами альдегиды:

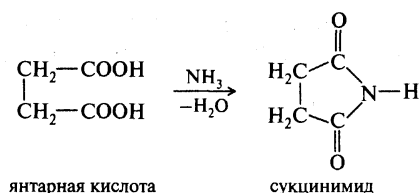


Ацилирование амидов. При нагревании незамещенных или *N*-монозамещенных амидов с ангидридами или галогенангидридами образуются *ими́ды*, т. е. диацильные производные аммиака. В реакциях этого типа амиды выступают в роли слабого нуклеофильного реагента. Будучи амбидентными нуклеофилами, амиды могут ацилироваться как по атому кислорода, так и по атому азота. Полагают, что вначале быстро образуется кинетически контролируемый продукт *O*-ацилирования, который затем перегруппировывается в более устойчивый термодинамически контролируемый продукт *N*-ацилирования (имид):

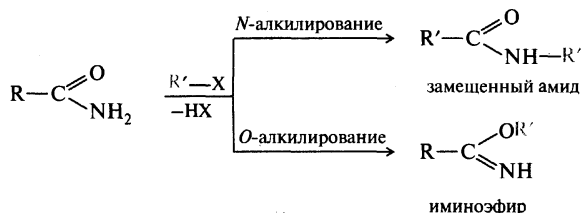


Из дикарбоновых кислот или их ангидридов получают циклические имиды. Легче образуются имиды с пятичленным циклом:





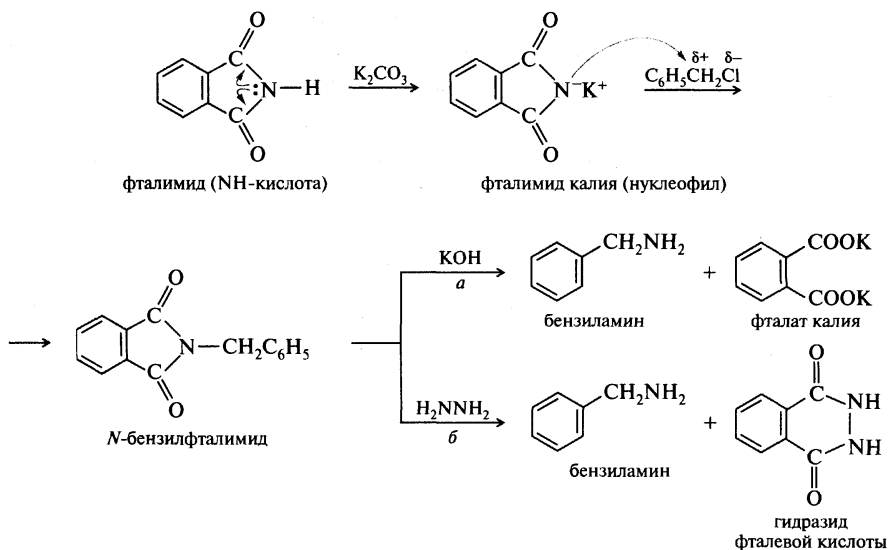
Алкилирование. Алкилирование амидов, как и ацилирование, можно осуществить по атомам азота и кислорода:



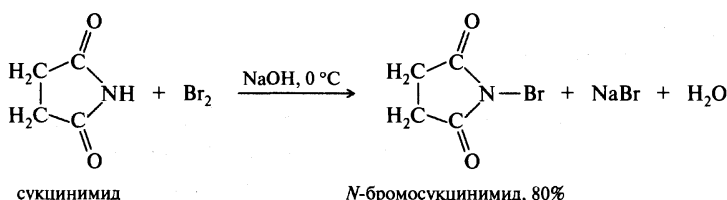
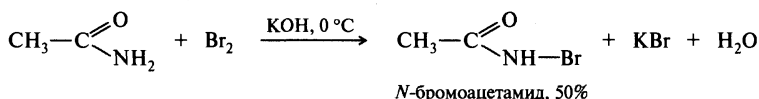
Продукты *N*-алкилирования термодинамически более устойчивы по сравнению с продуктами *O*-алкилирования, которые называются *иминоэфирами* или *имидатами*.

Имиды за счет мезомерного эффекта двух карбонильных групп обладают довольно сильной NH-кислотностью (pK_a 9–10), а их соли — свойствами нуклеофилов. Алкилирование калиевых или серебряных солей имидов при нагревании приводит к *N*-алкильным производным.

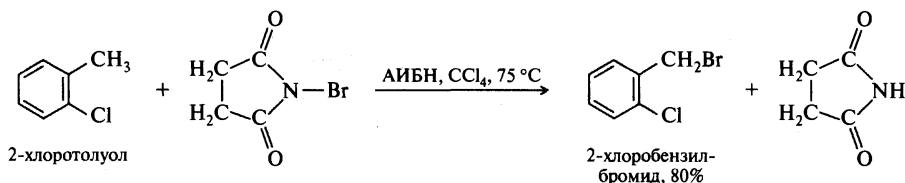
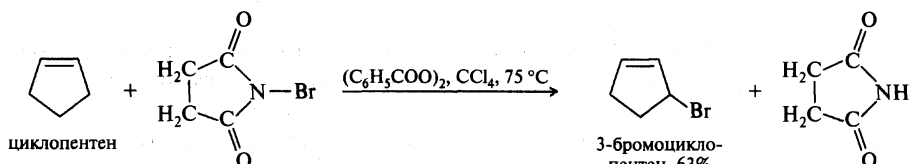
Реакция *N*-алкилирования лежит в основе метода получения первичных аминов — синтеза Габриэля. Фталимид превращают в калиевую соль, которую алкилируют соответствующим галогенопроизводным. Полученный *N*-алкилфталимид гидролизуют в кислой или щелочной среде (*a*) или расщепляют при нагревании с гидразином (*б*). Последний способ используется в тех случаях, когда получаемый первичный амин чувствителен к действию кислоты или основания:



Галогенирование. Атом водорода в аминогруппе первичных и вторичных амидов замещается на галоген при действии галогенов или гипогалогенитов:

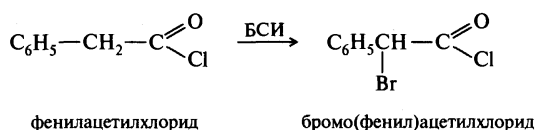
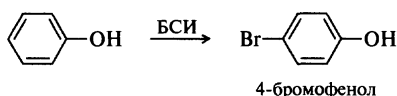


Галогенированные амиды широко используются в органическом синтезе в качестве окислителей и галогенирующих агентов, чаще других применяют *N*-бромосукцинимид (БСИ), а также *N*-бromoацетамид. Так, *N*-бромосукцинимид селективно бромует алкены и алкилбензолы в аллильное и бензильное положения соответственно:

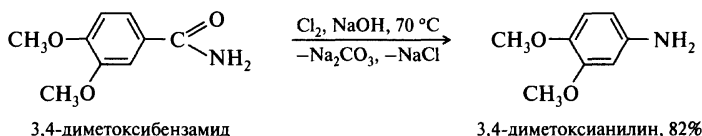


Реакции протекают по радикальному механизму и проводятся в присутствии инициаторов цепных процессов, например, бензоилпероксида или 2,2'-азобис(изобутиронитрила), сокращенно обозначаемого АИБН (см. 22.4.1).

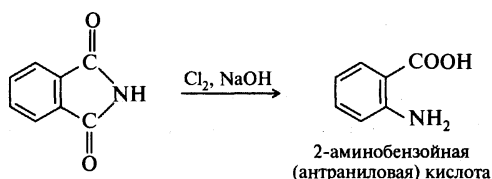
N-Бромосукцинимид бромует фенол в *para*-положение, а хлорангидриды карбоновых кислот — избирательно в α -положение:



Галогенирование амидов в избытке щелочи сопровождается расщеплением амидов (расщепление по Гофману) и приводит к образованию первичных аминов, имеющих в молекуле на один атом углерода меньше, чем в исходном амиде:



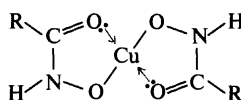
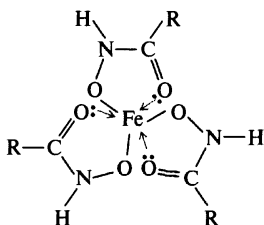
Имиды также подвергаются расщеплению по Гофману. В промышленности с помощью этой реакции получают антралиловую кислоту — полупродукт в производстве некоторых лекарственных веществ и красителей:



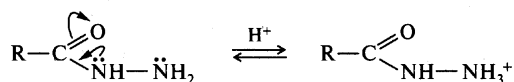
Гидразиды. Гидроксамовые кислоты. Гидразидами называются ацильные производные гидразина RC(O)NHNH_2 , гидроксамовыми кислотами — производные гидроксилamina RC(O)NHOH . Эти соединения получают в основном ацилированием гидразина и гидроксилamina хлорангидридами, ангидридами, сложными эфирами и даже амидами. Последнее объясняется тем, что гидроксилamin и гидразин обладают существенно более сильными нуклеофильными свойствами, чем аммиак и амины:



Гидроксамовые кислоты проявляют слабые кислотные свойства, их pK_a находятся в интервале 8—10. Они способны образовывать окрашенные комплексы с ионами металлов Fe^{3+} , Fe^{2+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} и некоторыми другими катионами, что используется в аналитических целях для обнаружения функциональных производных карбоновых кислот. Вероятные структуры комплексов приведены ниже:



Гидразиды обладают слабыми основными свойствами ($pK_{\text{BH}^+} \sim 3$) за счет β -атома азота, неподеленная пара электронов которого не вступает в сопряжение с карбонильной группой:



Гидразиды и гидроксамовые кислоты, подобно другим функциональным производным карбоновых кислот, способны гидролизироваться в кислой и щелочной среде в соответствующие кислоты.

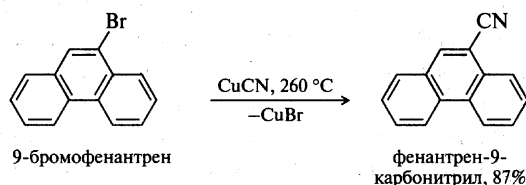
Наличие дополнительных функциональных групп, несопряженных с карбонильной группой, обуславливает проявление гидразидами и гидроксамовыми кислотами нуклеофильных свойств, благодаря чему они могут быть проалкилированы и проацилированы соответственно по NH- и по OH-группе.

20.6. Нитрилы

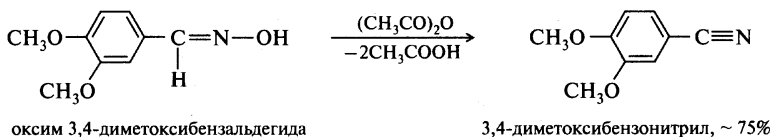
Нитрилами (цианидами) называются соединения общей формулы $\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}$.

Нитрилы отличаются по строению от других ацильных производных, и к группе функциональных производных, карбоновых кислот их относят из тех соображений, что они гидролизуются в карбоновые кислоты или амиды.

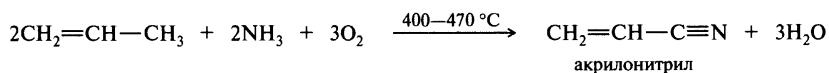
Способы получения. Нитрилы получают из алифатических [см. 13.4.1, реакция (5)] и ароматических галогенидов в результате реакций нуклеофильного замещения, например:



Оксимы альдегидов и кетонов при действии уксусного ангидрида, тионилхлорида или оксида фосфора(V) в мягких условиях отщепляют воду и превращаются в нитрилы:



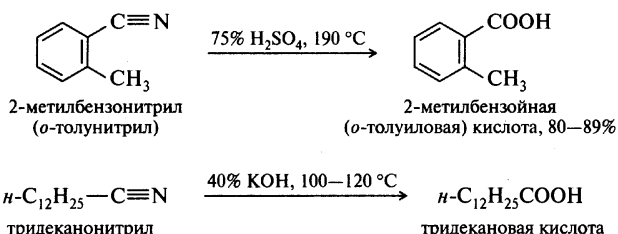
Промышленно важный акрилонитрил (см. 11.2) получают с помощью окислительного аммонолиза пропилена на различных катализаторах, содержащих молибдат висмута, оксиды сурьмы, урана и некоторых других элементов:



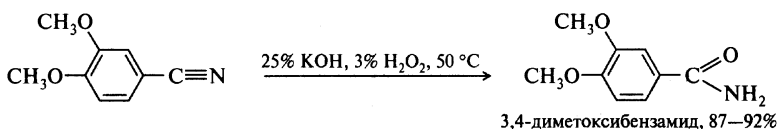
Нитрилы получают также из альдегидов и кетонов путем присоединения циановодородной кислоты (см. 18.4.4) или с помощью реакции Кнёвенагеля (см. 18.4.4). Ароматические нитрилы синтезируют из солей диазония

(см. 22.2.1) или из сульфоновых кислот (см. 20.8.1). Дегидратация амидов также приводит к нитрилам и используется в синтетических целях.

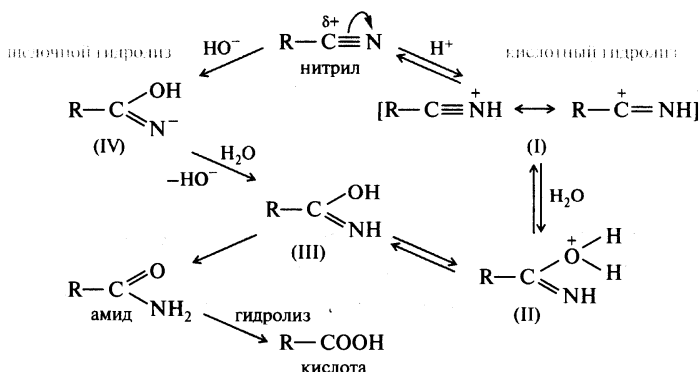
Гидролиз. Нитрилы относятся к очень слабым ацилирующим агентам, более слабым, чем даже амиды, поэтому они гидролизуются (в кислой или щелочной среде) значительно труднее других ацильных производных:



Неполный гидролиз нитрилов, приводящий к амидам, удобно проводить в щелочной среде в присутствии пероксида водорода:

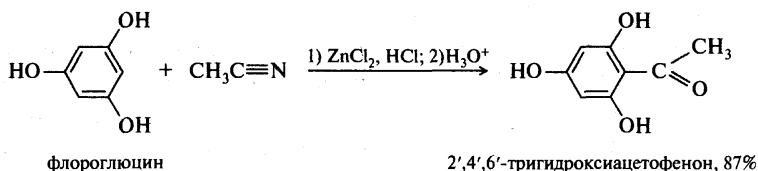


Механизм кислотного гидролиза нитрилов включает в себя протонирование молекулы нитрила и образование иона нитрилия (I), который затем присоединяет воду. Катион (II) после отщепления протона превращается в нестабильную таутомерную форму амида (III), которая перегруппировывается в амид. Дальнейший гидролиз амида протекает по ранее обсужденному механизму (см. 20.5). Щелочной гидролиз нитрилов начинается с нуклеофильного присоединения гидроксид-иона. Образовавшийся анион (IV) отщепляет протон от молекулы воды, превращаясь в таутомерную формулу амида (III), а затем в амид.

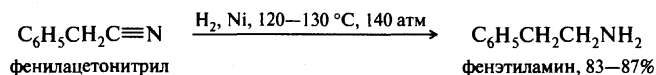


Нитрилы применяют для C-ацилирования ароматических колец. При взаимодействии нитрилов с ароматическими аминами, фенолами и их простыми эфирами, т. е. с активированными ароматическими субстратами, в присутствии хлороводорода, безводного хлорида алюминия или хлорида цинка

образуются ароматические кетоны. Этот синтез известен как реакция Губена—Гёша:



Восстановление. Нитрилы могут быть восстановлены в первичные амины разными методами — каталитическим гидрированием, натрием в этаноле, алюмогидридом лития, например:

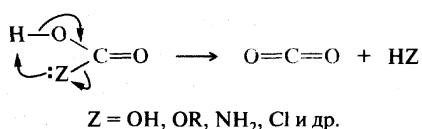


По сравнению с другими функциональными производными карбоновых кислот нитрилы восстанавливаются значительно труднее.

20.7. Угольная кислота и ее функциональные производные

Угольная кислота традиционно не относится к органическим соединениям, но она сама и ее функциональные производные имеют определенное сходство с карбоновыми кислотами и их производными, поэтому и рассматриваются в настоящей главе.

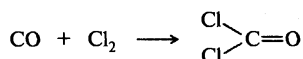
Двухосновная угольная кислота ($pK_{a1} 6,37$) — неустойчивое соединение, легко распадается на диоксид углерода и воду. В водном растворе углекислого газа лишь 0,1% его существует в виде угольной кислоты. Угольная кислота образует два ряда функциональных производных — полные (средние) и неполные (кислые). Кислые эфиры, амиды и другие производные нестабильны и разлагаются с выделением диоксида углерода:



20.7.1. Хлорангидриды

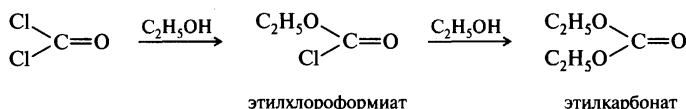
Полный хлорангидрид угольной кислоты — фосген COCl_2 — низкокипящая жидкость (т. кип. $8,2^\circ\text{C}$) с запахом прелого сена, очень ядовит, вызывает отек легких, образуется в качестве вредной примеси при фотохимическом окислении хлороформа в результате неправильного хранения последнего (см. 13.5).

В промышленности фосген получают радикальным хлорированием оксида углерода(II) в реакторе, заполненном активированным углем:

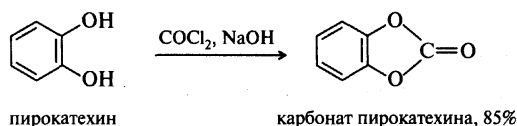


Фосген, подобно хлорангидридам карбоновых кислот, обладает высокой ацилирующей способностью, из него получают многие другие функциональные производные угольной кислоты.

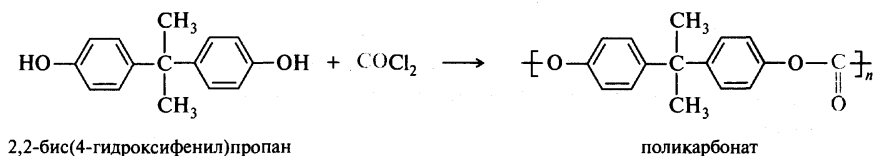
При взаимодействии фосгена со спиртами образуются сложные эфиры двух типов — полные (карбонаты) и неполные (хлороугольные эфиры, или хлороформиаты), последние одновременно являются и сложными эфирами, и хлорангидридами. В качестве акцептора хлороводорода и нуклеофильного катализатора при этом используют третичные амины или пиридин.



С гликолями и пирокатехином фосген образует циклические эфиры, используемые в качестве защитных групп. Для ацилирования фенолов часто применяют метод Шоттена—Баумана (см. 20.5), например:

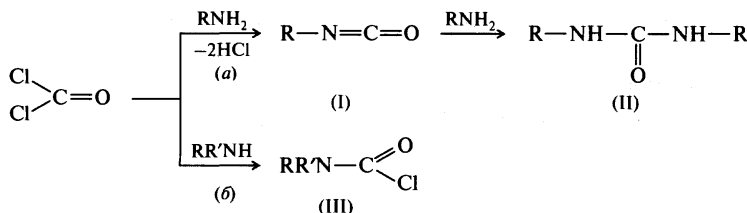


При взаимодействии фосгена с 2,2-бис(4-гидроксифенил)пропаном (бис-фенолом А) образуется поликарбонат, обладающий ценными физико-механическими свойствами:

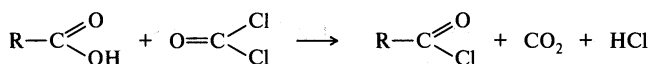


Поликарбонаты представляют собой прозрачные пластики, имеющие высокую ударпрочность и сохраняющие эти свойства при высоких температурах (до 140 °С). Благодаря своим ценным свойствам они используются как конструкционные материалы, из них, например, делают оправы для очков.

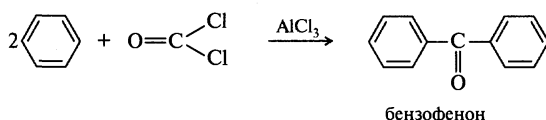
Ацилирование фосгеном первичных аминов (а) приводит к образованию изоцианатов (I), при взаимодействии которых со второй молекулой амина образуется дизамещенное производное мочевины (II). Вторичные амины в аналогичной реакции (б) дают *N,N*-дизамещенные карбамоилхлориды (III):



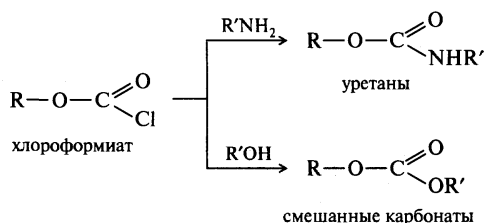
Карбоновые кислоты под действием фосгена превращаются в соответствующие хлорангидриды:



Подобно хлорангидридам карбоновых кислот, фосген вступает в реакцию ацилирования по Фриделю—Крафтсу. Например, в промышленности с использованием фосгена получают бензофенон:



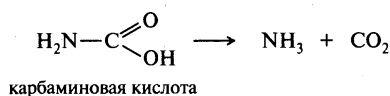
Разнообразные хлороформиаты применяют в органическом синтезе для ацильной защиты аминогрупп и гидроксильных групп спиртов и фенолов путем превращения последних в соответствующие *N*-замещенные уретаны и смешанные карбонаты:



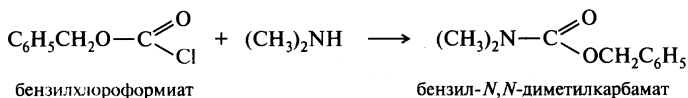
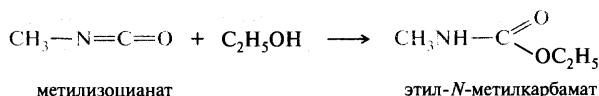
20.7.2. Амиды

Угльная кислота образует два ряда амидов — кислые (карбаминовая кислота и ее производные) и средние (мочевина и ее производные).

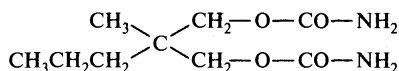
Карбаминовая кислота — неполный амид угльной кислоты — неустойчивое соединение, распадается с образованием аммиака и диоксида углерода:



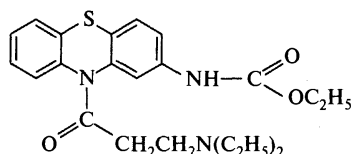
Эфиры карбаминовой кислоты — *карбаматы*, или *уретаны*, — устойчивые соединения, получаемые в результате присоединения спиртов к изоцианатам или ацилированием аммиака и аминов соответствующим хлороформиатом:



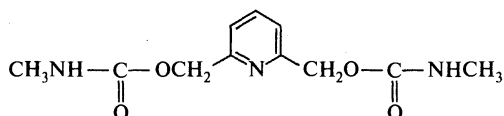
N-Замещенные карбаматы широко используются в качестве пестицидов. Некоторые карбаматы нашли применение в медицине как лекарственные средства:



мепротан («малый» транквилизатор)

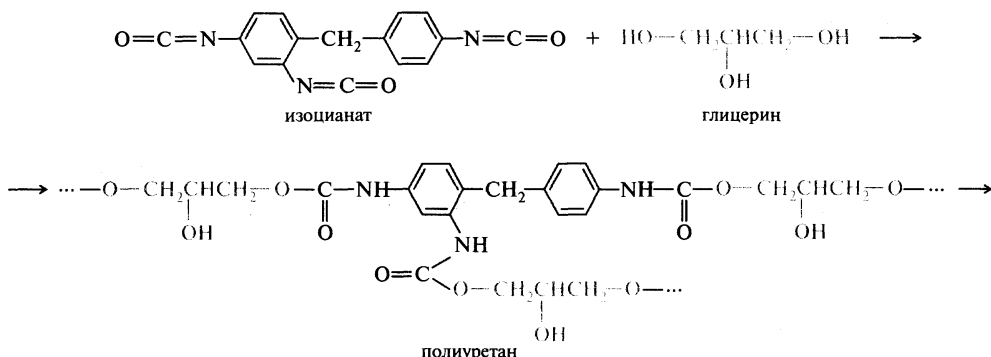


этацизин (антиаритмическое средство)



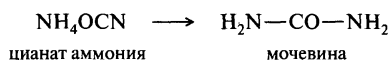
пармидин (ангиопротектор)

Широкое практическое применение имеют *полиуретаны* — высокомолекулярные соединения, образующиеся при взаимодействии полифункциональных изоцианатов с многоатомными спиртами:



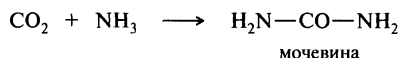
Получаемый при этом сшитый полимер применяют в основном в виде разнообразных пенопластов.

Мочевина (карбамид) — полный амид угольной кислоты — впервые была выделена из мочи И. Руэлем (1773). Она является важнейшим конечным продуктом белкового обмена у млекопитающих; взрослый человек выделяет в сутки 25—30 г мочевины. Мочевина была впервые синтезирована Ф. Вёлером (1828) при нагревании цианата аммония:



Этот синтез был первым примером получения органического вещества из неорганического соединения.

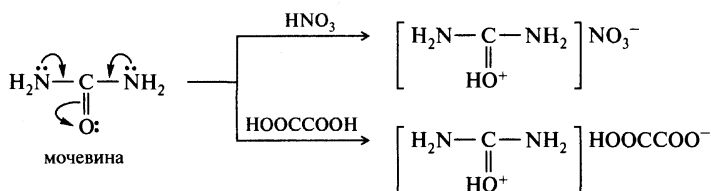
В промышленности мочеви́ну получают из аммиака и диоксида углерода при повышенных давлениях и температуре (180—230 °С, 150—200 атм):



Мочевина — крупнотоннажный продукт (мировое производство более 100 млн т/год), используется в основном как азотное удобрение, значительные

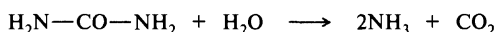
количества мочевины идут на получение мочевиноформальдегидных смол. В фармацевтической промышленности мочевины используют для получения барбитуратов.

Мочевина обладает слабыми основными свойствами ($pK_{\text{BH}^+} 0,1$), образует соли с сильными кислотами. Соли азотной и щавелевой кислот нерастворимы в воде.

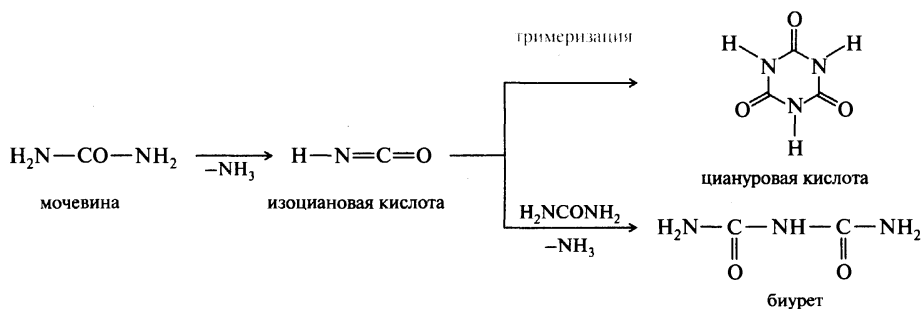


Мочевина протонируется по атому кислорода, а не азота. Это, вероятно, связано с делокализацией неподеленных пар электронов атомов азота за счет p, π -сопряжения.

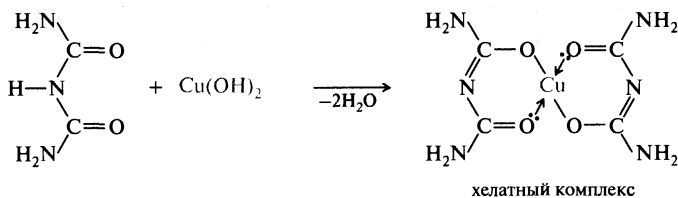
В кипящей воде мочевина гидролизуется с образованием аммиака и диоксида углерода; кислоты и основания катализируют эту реакцию:



Первичными продуктами, образующимися при нагревании мочевины, являются аммиак и изоциановая кислота. Изоциановая кислота может тримеризоваться в циануровую кислоту или конденсироваться со второй молекулой мочевины с образованием биурета. В зависимости от скорости нагрева доминирует тот или иной путь разложения мочевины:

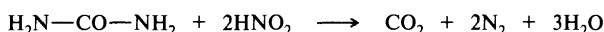


С гидроксидом меди(II) в щелочной среде биурет образует хелатный комплекс красно-фиолетового цвета. Эта реакция моделирует известную качественную реакцию на белки.

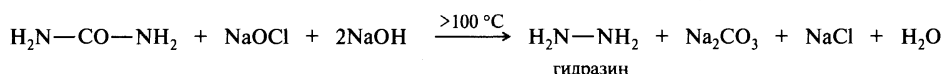
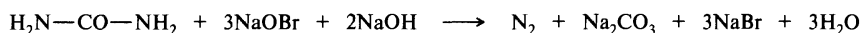


При взаимодействии мочевины с азотистой кислотой образуются диоксид углерода, азот и вода. Реакция применяется для удаления избытка азоти-

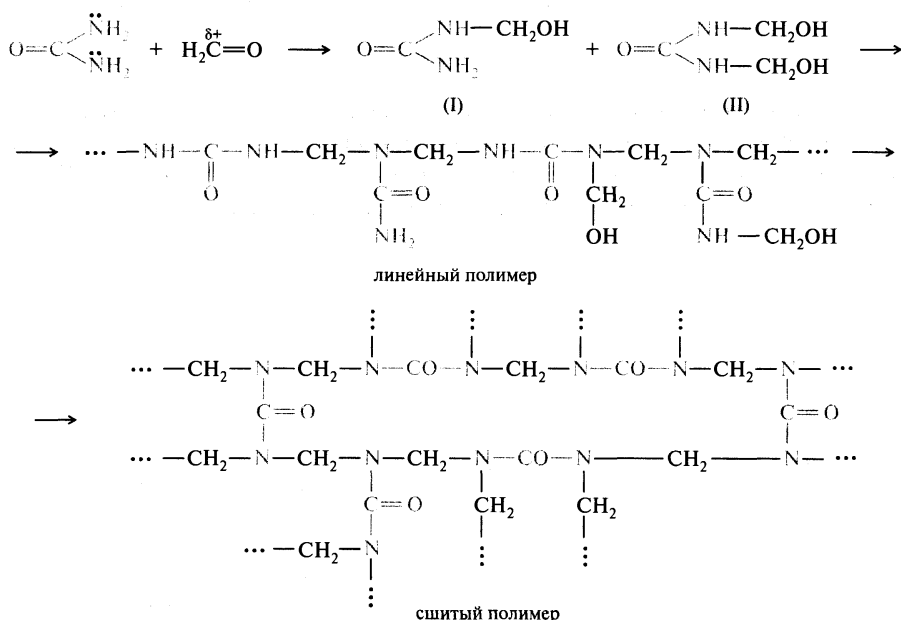
стой кислоты при проведении реакций диазотирования и нитрозирования (см. 21.4.4):



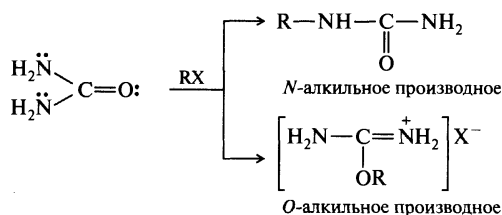
Действие гипогалогенитов также приводит к разложению мочевины. В зависимости от условий могут образовываться азот или гидразин; последний именно так получают в промышленности:



Конденсация мочевины с формальдегидом приводит к практически значимым мочевиноформальдегидным смолам. Вначале происходит нуклеофильное присоединение мочевины к формальдегиду с образованием моно- (I) и диметиловых производных мочевины (II), дальнейшая конденсация которых приводит к линейным и сшитым полимерам (цветом выделены остатки молекул мочевины):

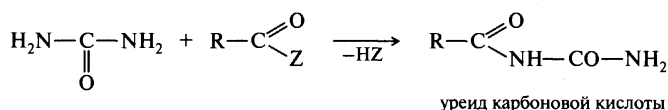


Мочевина проявляет нуклеофильные свойства также в реакциях алкилирования и ацилирования. Алкилирование мочевины в зависимости от алкилирующего агента может приводить к *O*- и *N*-алкильным производным:



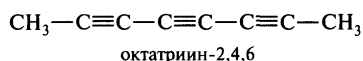
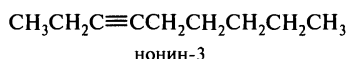
N-Алкильные производные мочевины обычно получают непрямыми методами, исходя из фосгена или изоцианатов.

Ацилирование мочевины ангидридами и хлорангидридами карбоновых кислот приводит в основном к *уреидам* (*N*-ацильным производным), хотя первоначально, как и в случае амидов карбоновых кислот, ацилирование идет по более жесткому (жесткое основание) нуклеофильному центру — атому кислорода:



Клатраты. Мочевина образует соединения включения (клатраты или комплексы «гость—хозяин») с алканами нормального строения, содержащими не менее 7 атомов углерода в цепи. Кристаллическая решетка мочевины, молекулы в которой связаны водородными связями, имеет спиралевидную структуру. Внутри спирали имеется канал диаметром 0,53 нм, в котором размещаются длинные молекулы алкана. Между молекулами мочевины («хозяином») и алкана («гостем») нет никаких взаимодействий, кроме ван-дер-ваальсовых. Полагают, что термодинамическая устойчивость клатратов обусловлена существованием углеводородной молекулы в устойчивой зигзагообразной конформации. Только в такой конформации молекула алкана вписывается в цилиндрический канал в кристаллической решетке мочевины.

Соединения включения с мочевиной образуют не только алканы, но и вещества других классов — алкины, высшие карбоновые кислоты и их производные. Важно только, чтобы соединение не имело разветвленной углеродной цепи. Существенным является также диаметр поперечного сечения длинноцепочечной молекулы. Так, нонин-3 образует соединения включения, а октатриин-2,4,6 клатратного комплекса с мочевиной не образует, видимо, его молекула, имея маленький поперечный размер, слишком свободно располагается в каналах кристаллической решетки.



Клатратные соединения включения относятся к так называемым *нестехиометрическим* соединениям, т. е. имеют нецелочисленное соотношение молекул «гостя» и «хозяина». Число молекул мочевины, координирующихся с молекулами «гостя», возрастает с удлинением углеродной цепи последнего (табл. 20.2).

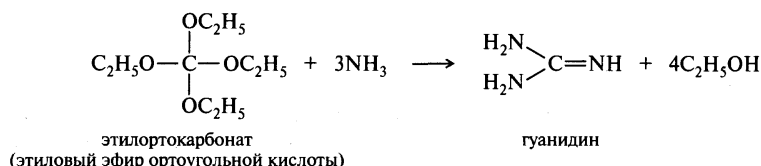
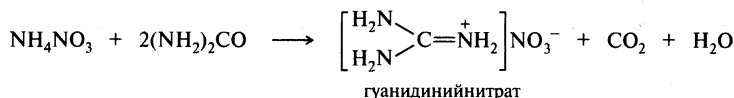
Комплексы получают путем добавления соединения — «гостя» — к насыщенному раствору мочевины, после чего образующийся комплекс выпадает в виде кристаллического осадка. Видимо, в процессе образования комплекса происходит самосборка кристаллической решетки мочевины вокруг молекул «гостя». Комплексы «гость—хозяин» существуют только в кристаллическом состоянии; при добавлении воды, в которой мочевина хорошо растворима, комплексы распадаются. Такая сравнительно простая методика позволяет использовать клатратные комплексы для выделения соединений нормального строения из сложных смесей. Например, через клатратный комплекс из гидролизата оливкового масла была выделена в виде метилового эфира олеиновая кислота 98%-й степени чистоты.

Т а б л и ц а 20.2. Число молекул мочевины в клатратах, приходящихся на одну молекулу алкана

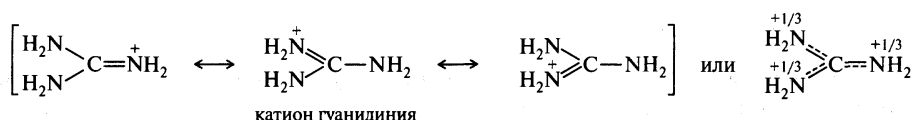
<i>n</i> -Алкан	Число молекул мочевины	<i>n</i> -Алкан	Число молекул мочевины
C ₇ H ₁₆	6,1	C ₁₂ H ₂₆	9,7
C ₈ H ₁₈	7,0	C ₁₆ H ₃₄	12,3
C ₉ H ₂₀	7,3	C ₂₄ H ₅₀	18,0
C ₁₁ H ₂₄	8,7		

20.7.3. Гуанидин

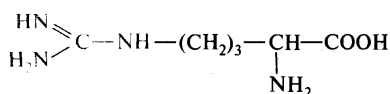
Гуанидин, или иминомочевину $(\text{H}_2\text{N})_2\text{C}=\text{NH}$, в промышленности получают сплавлением мочевины с нитратом аммония или при нагревании эфиров ортоугольной кислоты с аммиаком:



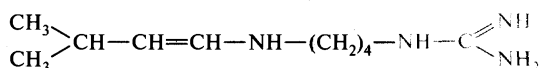
Гуанидин — бесцветное кристаллическое вещество (т. пл. 50 °С), обладает сильными основными свойствами ($\text{p}K_{\text{BH}^+}$ 13,5). Высокая основность на уровне гидроксидов щелочных металлов обусловлена полной делокализацией положительного заряда в симметричном катионе гуанидиния:



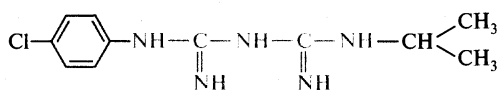
Остатки гуанидина и бигуанидина содержатся в некоторых природных соединениях и лекарственных веществах:



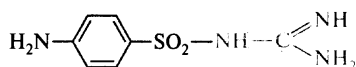
аргинин
(природная аминокислота)



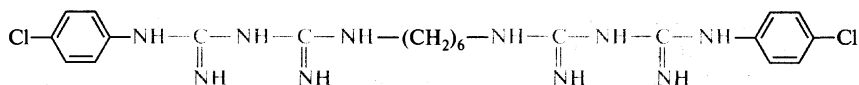
сферофизин
(алкалоид сферофизы солонцевой, ганглиоблокатор)



бигумаль
(противомалярийное средство)



сульгин
(противомикробное средство)



хлоргексидин
(дезинфицирующее средство)

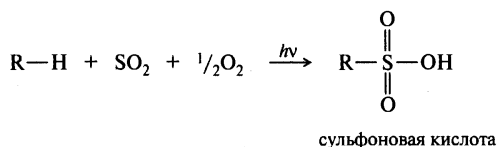
20.8. Сульфоновые кислоты и их функциональные производные

Сульфоновыми кислотами называются сероорганические соединения общей формулы RSO_3H .

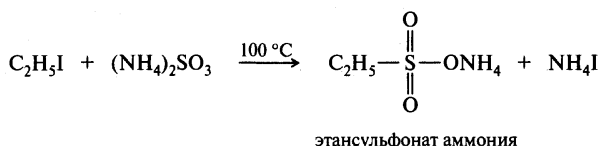
Сульфоновые кислоты (сульфокислоты) рассматриваются в настоящей главе, потому что имеют сходство с карбоновыми кислотами, обладают кислотными свойствами, образуют производные тех же типов, что и карбоновые кислоты.

20.8.1. Сульфоновые кислоты

Способы получения. Алифатические сульфоновые кислоты в промышленности получают сулфоокислением алканов. С помощью этой протекающей по радикальному механизму реакции (см. 6.4.1) получают высшие алкансульфоновые кислоты:



Алкансульфоновые кислоты получают также из алкилгалогенидов и сульфитов щелочных металлов или аммония в результате нуклеофильного замещения:



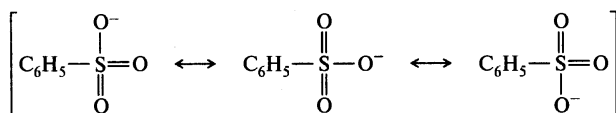
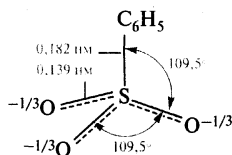
Хорошие выходы (90% и выше) в этой реакции получаются при использовании первичных алкилгалогенидов, а также бензил- и алкилгалогенидов. Со вторичными галогенидами получаются значительно меньшие выходы сульфоновых кислот, а в случае третичных галогенидов происходит элиминирование галогеноводорода из молекулы галогеноалкана и образуются алкены.

Сульфоновые кислоты получают также окислением тиолов и тиофенолов (см. 17.4.3). Лучшим способом получения арилсульфоновых кислот является сульфирование ароматических соединений (см. 12.4.2).

Физические свойства. Сульфоновые кислоты представляют собой кристаллические вещества, часто гигроскопические, хорошо растворимые в воде. В органическом синтезе, например при получении красителей, введение сульфогруппы в структуру соединений используется для повышения их растворимости в воде. Сульфоновые кислоты часто разлагаются при температурах, ниже температуры плавления.

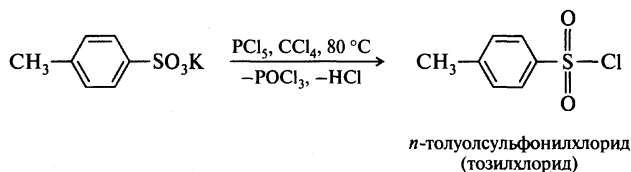
Химические свойства. Сульфоновые кислоты обладают высокой кислотностью, они сравнимы с серной кислотой и даже превосходят ее (например, трифторометансульфоновая кислота $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$).

Атом серы в сульфокислотах и их производных имеет тетраэдрическую конфигурацию. В анионах сульфоновых кислот заряд делокализован при участии трех атомов кислорода, т. е. более полно, чем в анионах карбоновых кислот. Ниже приведены геометрические параметры бензолсульфонат-иона и резонансные структуры, демонстрирующие делокализацию заряда:

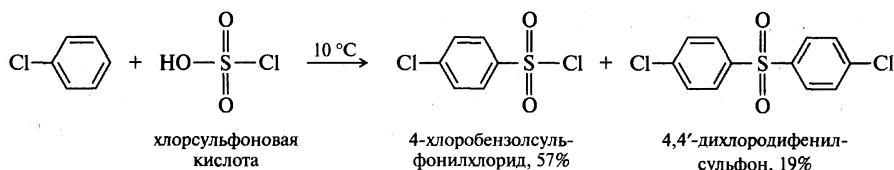


Реакция протекает по радикальному механизму (см. 6.4.1) и инициируется УФ-облучением (λ 300—360 нм) или органическими пероксидами.

Сульфонилхлориды синтезируют также из сульфоновых кислот или их солей теми же методами, что и хлорангидриды карбоновых кислот:

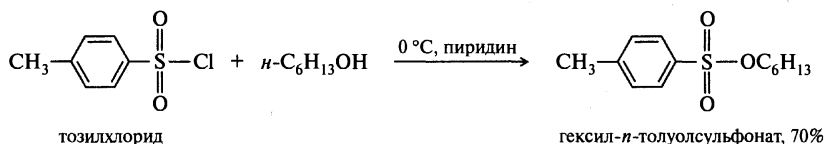


Кроме того, арилсульфонилхлориды могут быть получены прямым сульфированием ароматического кольца хлорсульфоновой кислотой. В качестве побочных продуктов в этой реакции образуются диарилсульфоны:

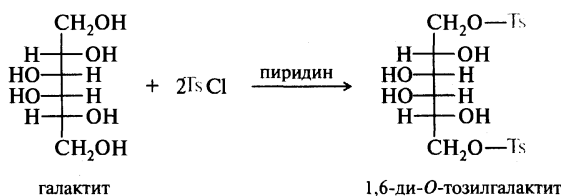


Химические свойства. Из сульфонилхлоридов в результате нуклеофильного замещения у атома серы получают различные функциональные производные сульфоновых кислот, наиболее значимы из которых *сульфонаты* (сложные эфиры) и *сульфонамиды* (амиды).

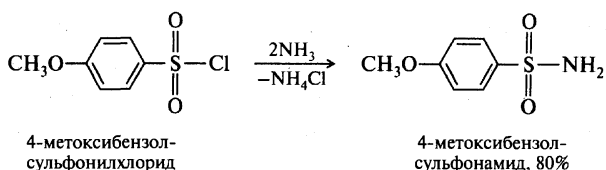
Сульфонаты образуются в реакциях сульфонилхлоридов со спиртами. При получении сульфонатов в качестве акцептора хлороводорода и нуклеофильного катализатора используют пиридин:



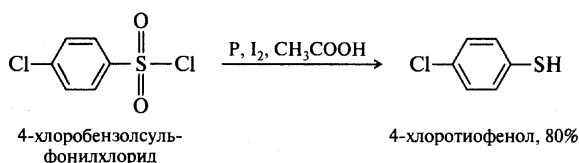
Первичные спирты вступают в эту реакцию легче вторичных. Например, из шестиатомного спирта дульцита (галактита) можно избирательно получить сульфонат по двум первичным спиртовым группам (напомним, что *n*-толуолсульфонильная группа обозначается Ts):



Сульфонамиды образуются при взаимодействии сульфонилхлоридов с аммиаком или аминами:

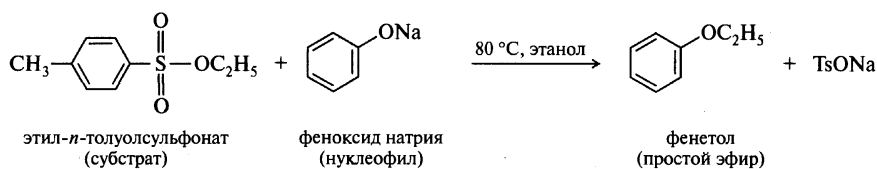


При восстановлении сульфонилхлоридов образуются тиолы или тиофенолы, например:

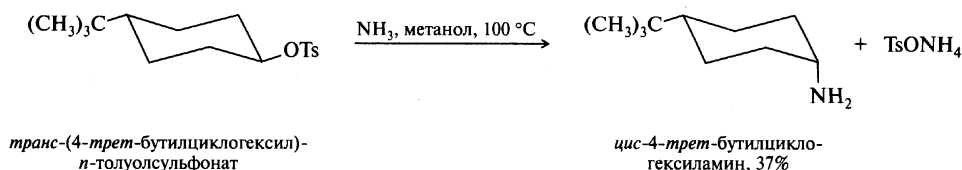


20.8.3. Эфиры сульфоновых кислот

Эфиры сульфоновых кислот используют в органическом синтезе в качестве субстратов в реакциях нуклеофильного замещения. Как уже упоминалось, сульфоновые кислоты обладают высокой кислотностью, поэтому их анионы, будучи стабильными, являются хорошими уходящими группами в реакциях нуклеофильного замещения. Чаще других применяют эфиры *n*-толуолсульфоновой (тозилаты), метансульфоновой (мезилаты), бензолсульфоновой и трифторометансульфоновой (трифлаты) кислот. Алкильный радикал эфира должен быть первичным или вторичным, поскольку сульфонаты третичных спиртов труднодоступны и малоустойчивы (подвергаются элиминированию). Приведенный ниже пример показывает, что из алкилсульфонатов можно получать соединения практически тех же классов, что и из алкилгалогенидов. Например, при взаимодействии этил-*n*-толуолсульфоната с феноксидом натрия образуется простой эфир фенола:



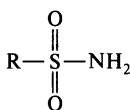
Аммонолиз *транс*-4-*трет*-бутилциклогексил-*n*-толуолсульфоната сопровождается обращением конфигурации и приводит к *цис*-изомеру:



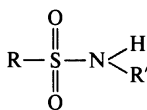
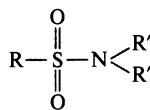
Рассмотренный пример используется как общий способ обращения конфигурации в молекулах хиральных спиртов.

20.8.4. Сульфонамиды

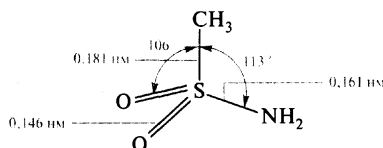
Существуют сульфонамиды трех типов: незамещенные, монозамещенные и дизамещенные, которые следует рассматривать как сульфонильные производные соответственно аммиака, первичных и вторичных аминов:



сульфонамид

монозамещенный
сульфонамиддизамещенный
сульфонамид

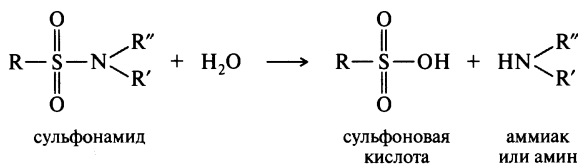
Атом серы в молекулах сульфонамидов, как и в сульфоновых кислотах и их солях, имеет тетраэдрическую конфигурацию. Ниже приведены геометрические параметры метансульфонамида:



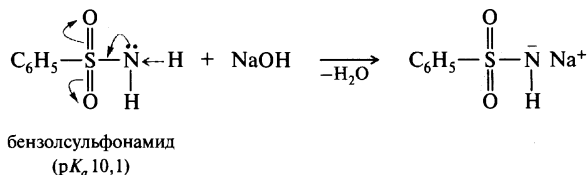
метансульфонамид

Сульфонамиды представляют собой кристаллические вещества с довольно высокими и четкими температурами плавления, поэтому их получают в аналитических целях для идентификации соответствующих сульфоновых кислот.

Сульфонамиды гидролизуются в жестких условиях в кислой или щелочной среде с образованием аммиака или аминов и сульфоновой кислоты. В отличие от сульфонатов, в которых при действии нуклеофилов расщепляется связь C—O, в сульфонамидах расщепляется связь S—N:

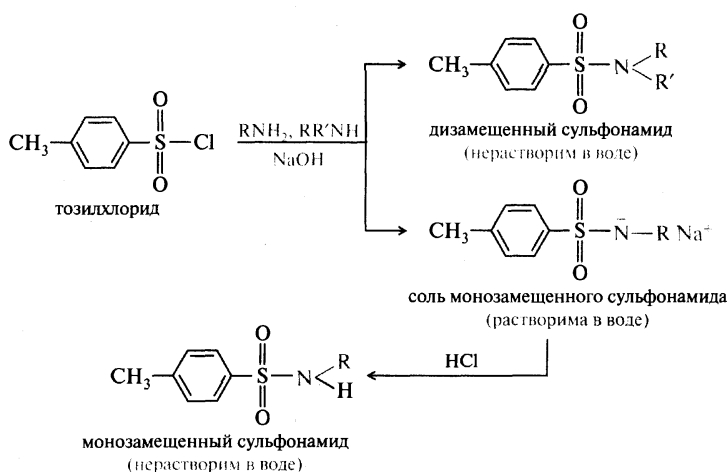


Незамещенные и монозамещенные сульфонамиды обладают NH-кислотными свойствами и образуют соли со щелочами:

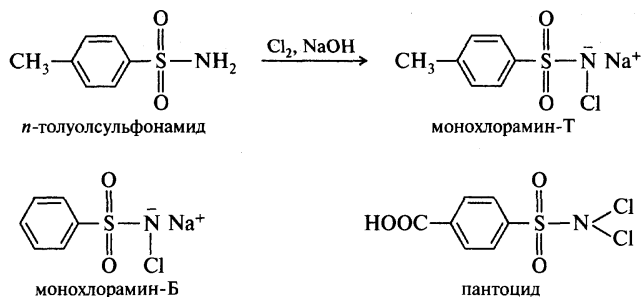


На этой реакции основана проба Хинсберга, позволяющая различать первичные, вторичные и третичные амины, а также разделять их смеси. С этой целью смесь аминов обрабатывают тозилхлоридом в присутствии ще-

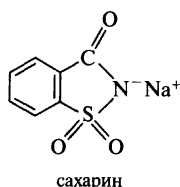
лочи, при этом первичные и вторичные амины образуют соответственно моно- и дизамещенные сульфонамиды, третичные амины в эту реакцию не вступают. Сульфонамид, образовавшийся из вторичного амина, нерастворим в щелочах и выпадает в осадок. Сульфонамид, полученный из первичного амина, остается в щелочном растворе в виде соли и выпадает в осадок после подкисления раствора.



При взаимодействии сульфонамидов с хлором в щелочной среде атом водорода в аминогруппе замещается на галоген. Образующиеся хлорамиды являются сильными окислителями, некоторые из них — монохлорамин-Т, монохлорамин-Б и пантоцид — используются в качестве дезинфицирующих средств.

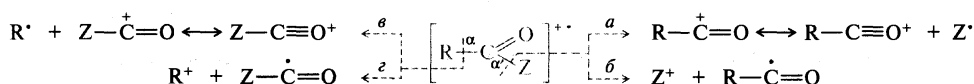


Еще одним практически значимым производным сульфоновых кислот является сахарин, который представляет собой имид *o*-сульфобензойной кислоты. Сахарин в виде натриевой соли применяется в качестве подсластителя диетических пищевых продуктов; он в 500—600 раз слаще сахара и в неизменном виде выводится с мочой из организма.



20.9. Спектральная идентификация карбоновых кислот и их функциональных производных

Масс-спектрометрия. В масс-спектрах алифатических кислот, сложных эфиров и амидов наблюдаются заметные пики молекулярных ионов малой и средней интенсивности. Пики молекулярных ионов ароматических кислот и их производных интенсивны. Предпочтительным процессом фрагментации кислот и их производных является расщепление α - и α' -связей, соседних с карбонильной группой. В карбонилсодержащих фрагментах положительный заряд в основном локализован на атоме кислорода:



Преимущественное направление фрагментации по тому или иному пути определяется природой группы Z. В сложных эфирах и замещенных амидах преимущественно образуются ацилий-катионы (путь a). В карбоновых кислотах и незамещенных амидах преобладает путь ϵ , в результате чего образуются ионы $\text{HO}-\text{C}\equiv\text{O}^{+}$ (m/z 45) или $\text{H}_2\text{N}-\text{C}\equiv\text{O}^{+}$ (m/z 44) соответственно. Для сравнения отметим, что в галогенангидридах и ангидридах кислот путь ϵ вообще не реализуется.

В кислотах с короткой углеродной цепью протекают процессы фрагментации по пути a и ϵ в спектрах проявляются пики ионов $[\text{M}-\text{OH}]^{+}$ и $[\text{M}-\text{COOH}]^{+}$. Образование иона $[\text{M}-\text{OH}]^{+}$ особенно характерно для ароматических кислот. Ацилий-катионы, образующиеся в результате первичного процесса фрагментации по пути a, могут отщеплять оксид углерода(II) с образованием карбокаатионов.

В кислотах и функциональных производных с длинной цепью происходят разрывы связей C—C (α -, β -, γ - и т. д.) по двум возможным направлениям: 1) с отщеплением алкильных радикалов R и сохранением заряда на кислородсодержащем фрагменте, например $[\text{COOH}]^{+}$, $[\text{CH}_2\text{COOH}]^{+}$, $[(\text{CH}_2)_2\text{COOH}]^{+}$, и

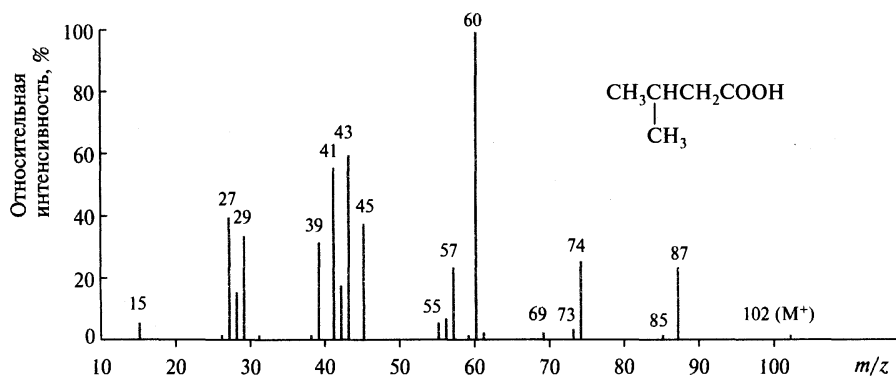
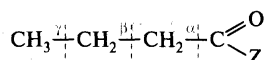


Рис. 20.1. Масс-спектр изовалериановой кислоты

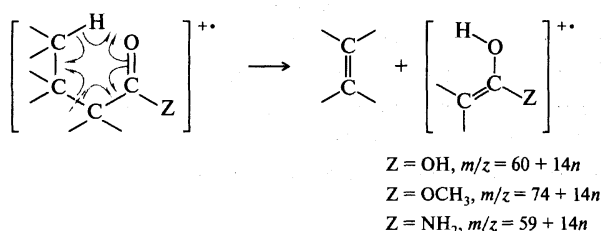
2) с сохранением заряда на алкильном фрагменте, например, $C_2H_5^+$, $C_3H_7^+$ и отщеплением кислородсодержащего радикала.



Таким образом, кислоты и их функциональные производные характеризуются двумя сериями фрагментных ионов:

Кислоты и сложные эфиры:	$[C_nH_{2n-1}O_2]^+$,	$m/z = 45, 59, 73, 87, 101, \dots$
	$[C_nH_{2n+1}]^+$,	$m/z = 29, 43, 57, 71, 85, \dots$
Амиды:	$[C_nH_{2n}NO]^+$,	$m/z = 44, 58, 72, 86, 100, \dots$
	$[C_nH_{2n+1}]^+$,	$m/z = 29, 43, 57, 71, 85, \dots$

В масс-спектрах кислот и их производных, имеющих в цепи три и более атомов углерода, появляются интенсивные (или даже максимальные) пики ионов, образующихся в результате перегруппировки Мак-Лафферти:



Наблюдаемые в масс-спектрах двух изомеров состава $C_5H_{10}O_2$ — изовалериановой кислоты (рис. 20.1) и метилбутирата (рис. 20.2) — пики соответствуют рассмотренным процессам фрагментации. И в том, и в другом спектре проявляются пики, соответствующие фрагментной серии $[C_nH_{2n-1}O_2]^+$ — 45, 59, 73, 87 и серии $[C_nH_{2n+1}]^+$ — 29, 43, 57. Как видно из рисунков, данные изомеры можно четко различить по масс-спектру. Самый интенсивный пик в масс-спектре изовалериановой кислоты (m/z 60) образуется в результате перегруппировки Мак-Лафферти. Высокую интенсивность имеет пик иона $(CH_3)_2CH^+$ (m/z 43), образующегося в результате фрагментации в месте раз-

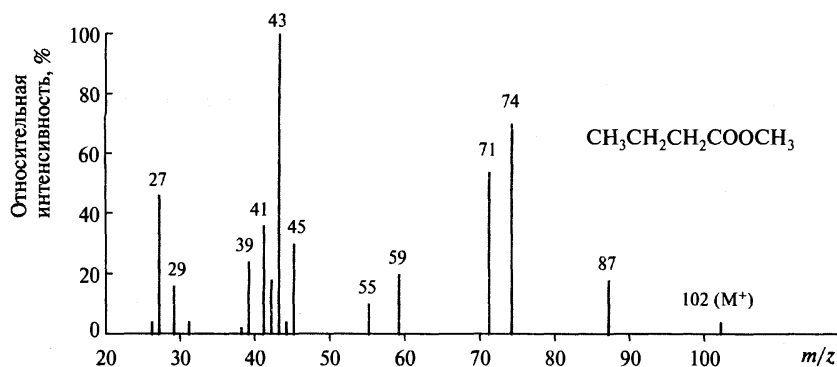


Рис. 20.2. Масс-спектр метилбутирата

ветвления углеродной цепи. Самый интенсивный пик в масс-спектре метилбутирата (m/z 43) обусловлен расщеплением α -связи с образованием иона $[M - COOCH_3]^+$. Интенсивен пик ацил-катиона $R-C\equiv O^+$ (m/z 71). Перегруппировка Мак-Лафферти приводит к пику с m/z 74.

ИК-спектроскопия. В ИК-спектрах карбоновых кислот и их функциональных производных (табл. 20.3) проявляются интенсивные полосы поглощения в области $1900-1600\text{ см}^{-1}$, обусловленные валентными колебаниями связи $C=O$. На положение и интенсивность полос поглощения влияет масса атомов, связанных с карбонильной группой, а также проявляемые ими электронные эффекты, пространственные факторы. Большое влияние на частоту колебаний связи $C=O$ оказывают внутри- и межмолекулярные водородные связи, координация молекул, электростатические взаимодействия. Положение полосы поглощения карбонильной группы зависит от ассоциации молекул, поэтому следует обращать внимание на агрегатное состояние вещества и природу растворителя.

Для кислот и отдельных типов функциональных производных полосы поглощения находятся в узком интервале частот, и, следовательно, по положению данных полос можно сделать заключение о типе производного.

В карбоновых кислотах частота колебаний $\nu_{C=O}$ лежит почти в той же спектральной области, что для альдегидов и кетонов ($1725-1680\text{ см}^{-1}$). И в твердом и в жидком состоянии кислоты существуют в виде димеров, и поглощение в этой области принадлежит колебаниям связанных водородными связями карбонильных групп димера. В парах или в разбавленных растворах в неполярных растворителях можно наблюдать поглощение несвязанной карбонильной группы при более высоких частотах, например, в парах уксусной кислоты $\nu_{C=O}$ мономера наблюдается при 1790 см^{-1} .

Кислоты можно идентифицировать и по поглощению в других областях спектра. Для них характерна широкая полоса поглощения в интервале $3300-2500\text{ см}^{-1}$, вызванная валентными колебаниями гидроксильной группы, участвующей в образовании водородной связи. В мономерах полоса поглощения ν_{O-H} несвязанной гидроксильной группы значительно уже и наблюдается в интервале $3650-3500\text{ см}^{-1}$.

В ИК-спектрах сложных эфиров имеется интенсивная широкая полоса в области $1300-1050\text{ см}^{-1}$, обусловленная колебаниями группировки $C-O-C$ («эфирная полоса»).

Соли карбоновых кислот и ангидриды характеризуются двумя интенсивными полосами поглощения в области валентных колебаний группы $C=O$. Они обусловлены асимметричными и симметричными колебаниями двух равноценных связей. В карбоксилат-ионе две углерод-кислородные связи являются промежуточными между $C=O$ и $C-O$. Полоса асимметричных валентных колебаний более интенсивна и проявляется при $1650-1550\text{ см}^{-1}$, полоса симметричных колебаний при $1450-1400\text{ см}^{-1}$. В ангидридах полоса асимметричных колебаний также более интенсивна и находится в диапазоне $1870-1800\text{ см}^{-1}$, менее интенсивная полоса симметричных колебаний — в диапазоне $1775-1740\text{ см}^{-1}$. Эти полосы отстоят друг от друга приблизительно на 60 см^{-1} .

Амиды карбоновых кислот имеют характеристическое поглощение в нескольких спектральных областях. Незамещенные и *N*-замещенные амиды

Таблица 20.3. Характеристические групповые частоты карбоновых кислот и их производных

Соединение	Тип колебания	Диапазон частот, см ⁻¹	Интенсивность*
Карбоновые кислоты и их соли			
Любые кислоты:	Валентные C—O	1320—1280	с
свободные	Валентные O—H	3550—3500	с
связанные	То же	3300—2500	ср, ш
свободные	Деформационные O—H	1440—1400	ср, ш
связанные	То же	950—900	с
Алифатические:			
свободные	Валентные C=O	1760	с
связанные (межмолекулярные водородные связи)	То же	1725—1700	с
связанные (внутримолекулярные водородные связи)	« «	1680—1650	с
α, β-Ненасыщенные:			
свободные	« «	1720	с
связанные	« «	1715—1680	с
Ароматические:			
свободные	« «	1720	с
связанные	« «	1700—1680	с
Соли кислот			
	Валентные C=O:		с
	асимметричные	1610—1550	ср
	симметричные	1420—1300	
Сложные эфиры			
Эфиры алифатических кислот	Валентные C=O	1750—1735	с
Эфиры α, β-ненасыщенных кислот	То же	1730—1715	с
Эфиры ароматических кислот	« «	1730—1715	с
γ-Лактоны:			
насыщенные	« «	1780—1760	с
α, β-ненасыщенные	« «	1760—1740	с
δ-Лактоны:			
насыщенные	« «	1750—1735	с
α, β-ненасыщенные	« «	~1720	с
Виниловые эфиры и эфиры фенолов	« «	1800—1770	с
Формиаты			
Ацетаты	Валентные C—O—C	1200—1180	с
Пропионаты и эфиры высших кислот	То же	1250—1200	с
Эфиры α, β-ненасыщенных кислот	« «	1200—1170	с
Эфиры ароматических кислот	« «	1310—1250	с
	« «	1180—1100	с
Галогенангидриды и ангидриды			
Галогенангидриды:			
насыщенных кислот	Валентные C=O	1815—1785	с
α, β-ненасыщенных кислот	То же	1800—1770	с
Ангидриды			
	Валентные C=O:		
	асимметричные	1870—1800	с
	симметричные	1790—1740	с
Амиды			
Незамещенные:			
свободные	Валентные N—H	3540—3480, 3420—3380	с
связанные	То же	3360—3320, 3220—3180	с

Продолжение

Соединение	Тип колебания	Диапазон частот, см^{-1}	Интенсивность*
<i>N</i> -Замещенные:			
свободные	« «	3460—3420	с
связанные	« «	3300—3100	с
Незамещенные:			
твердые	«Амид I»	~1650	с
разбавленные растворы	То же	~1690	с
<i>N</i> -Замещенные:			
твердые	« «	1680—1630	с
разбавленные растворы	« «	1700—1660	с
<i>N,N</i> -Дизамещенные	« «	1670—1630	с
Незамещенные:			
твердые	«Амид II»	1650—1620	с
разбавленные растворы	То же	1620—1590	с
<i>N</i> -Замещенные:			
твердые	« «	1570—1515	с
разбавленные растворы	« «	1550—1510	с
Незамещенные	«Амид III»	1420—1400	ср
<i>N</i> -Замещенные	То же	1305—1200	ср

* с — сильная полоса, ср — средняя полоса, ш — широкая полоса.

имеют полосы поглощения в области валентных колебаний связей N—H. Незамещенные амиды в разбавленных растворах в неполярных реакциях имеют две полосы поглощения свободной аминогруппы около 3500 и 3400 см^{-1} . При образовании водородных связей эти полосы смещаются в сторону низких частот — 3350 и 3300 см^{-1} . *N*-Замещенные амиды имеют одну полосу поглощения свободной аминогруппы при 3460—3420 см^{-1} . При ассоциации эта полоса заменяется несколькими полосами в области 3330—3060 см^{-1} .

Полосы поглощения амидов в области 1700—1400 см^{-1} имеют сложную природу. Вследствие сильного сопряжения аминогруппы с карбонильной

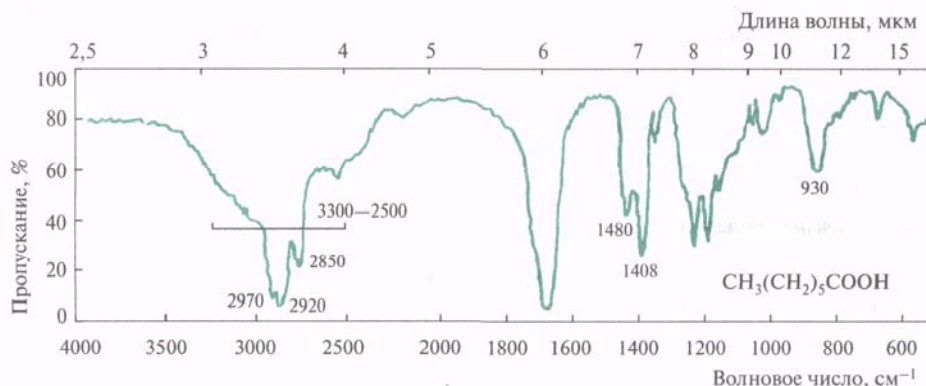


Рис. 20.3. ИК-спектр гептановой кислоты (жидкая пленка):

валентные колебания: $\nu_{\text{O-H}}$ 3300—2500 см^{-1} ; $\nu_{\text{C-H}}$ 2950, 2920 и 2850 см^{-1} ; $\nu_{\text{C=O}}$ 1710 см^{-1} ;
 $\nu_{\text{C-O}}$ 1480 см^{-1} ;

деформационные колебания: $\delta_{\text{C-O-H}}$ (плоскостные) 1408 см^{-1} ; $\delta_{\text{O-H}}$ (внеплоскостные) 930 см^{-1}

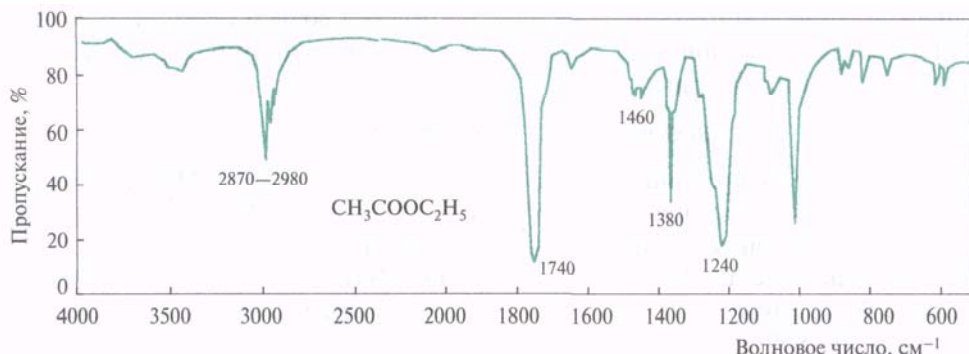


Рис. 20.4. ИК-спектр этилацетата (жидкая пленка):

валентные колебания: ν_{CH} 2980—2870 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=O}}$ 1740 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C-O-C}}$ 1240 cm^{-1} ;

деформационные колебания: $\delta_{\text{C-H}}$ 1460 cm^{-1} и 1380 cm^{-1}

группой связь C—N имеет в значительной степени двосвязанный характер. Поскольку массы атомов углерода, азота и кислорода имеют близкие значения, колебания связей углерод — кислород и углерод — азот могут взаимодействовать между собой и с плоскостными деформационными колебаниями N—C—O и N—H. Как следствие, в ИК-спектрах амидов нет полос поглощения, соответствующих только валентным колебаниям C=O или C—N или деформационным колебаниям O—C—N, C—N—R или N—H. Поэтому полосы поглощения в ИК-спектрах амидов часто обозначают как «амид I» (в основном валентные колебания C=O), «амид II» (в основном деформационные N—H), «амид III» (в основном валентные C—N и деформационные N—H) и т. д. На рис. 20.3, 20.4 и 20.5 приведены ИК-спектры гептановой кислоты, этилацетата и амида изомасляной кислоты.

Спектроскопия ПМР. Сигналы протонов карбоксильной группы расположены в спектрах ПМР в характеристическом интервале 10—13 м. д. Протон

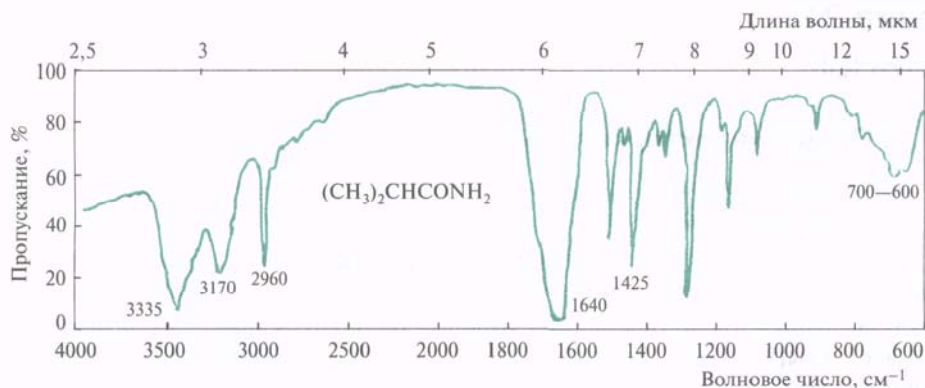


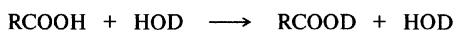
Рис. 20.5. ИК-спектр амида изомасляной кислоты (таблетка с бромидом калия):

валентные колебания: $\nu_{\text{as N-H}}$ 3335 cm^{-1} ; $\nu_{\text{s N-H}}$ 3170 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C-H}}$ 2960 cm^{-1} ;

$\nu_{\text{C=O}}$ «амид I» 1640 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C-N}}$ 1425 cm^{-1} ;

деформационные колебания: $\delta_{\text{N-H}}$ «амид II» (плоскостные) 1640 cm^{-1} , перекрываются с полосой «амид I»; $\delta_{\text{N-H}}$ (внеплоскостные) 700—600 cm^{-1}

карбоксильной группы обменивается с протонами воды и спиртов. В спектре ПМР, снятом в тяжелой воде, сигнал карбоксильного протона исчезает вследствие обмена на дейтерий:



Сигналы NH-протонов амидов проявляются в спектре ПМР в большом интервале обычно в виде широкого горба. Сигналы NH-протонов незамещенных алифатических амидов RCONH_2 находятся в интервале 5—6,5 м. д. Монозамещенные алифатические амиды RCONHR' имеют сигнал в области 7,8—9,4 м. д., амиды с ароматическим заместителем RCONHAr дают сигнал в интервале 6—8,2 м. д.

В карбоновых кислотах и их производных электроноакцепторная карбоксильная группа или замещенная карбоксильная группа дезэкранируют протоны у соседних атомов углерода и смещают их сигналы в сторону слабого поля по сравнению с положением этих сигналов в углеводородах.

Электронная спектроскопия. Алифатические карбоновые кислоты и их функциональные производные имеют слабые полосы поглощения в области 204—235 нм (ϵ 20—60), соответствующие $n \rightarrow \pi^*$ -переходам. Сдвиг максимума поглощения этого перехода в коротковолновую область по сравнению с альдегидами и кетонами объясняется индуктивным эффектом гидроксильной группы.

В УФ-спектрах α, β -ненасыщенных кислот проявляются интенсивные полосы поглощения, соответствующие $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходу в сопряженных системах. В спектре акриловой кислоты (растворы в этаноле) эта полоса поглощения находится около 200 нм (ϵ 10 000), кротоновой кислоты $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCOOH}$ — при 205 нм (ϵ 14 000), сорбиновой кислоты $\text{CH}_3(\text{CH}=\text{CH})_2\text{COOH}$ — при 254 нм (ϵ 26 000). В спектре бензойной кислоты наблюдаются две интенсивные полосы поглощения при 230 нм (ϵ 10 000) и 270 нм (ϵ 800).

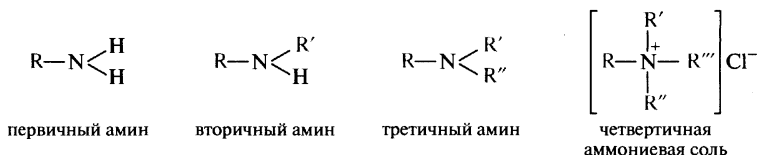
Глава 21

АМИНЫ

21.1. Общая характеристика

Аминами называются производные аммиака, в которых один, два или три атома водорода заменены на углеводородные радикалы.

В зависимости от числа углеводородных радикалов различают *первичные*, *вторичные* и *третичные* амины. Существуют также *четвертичные аммониевые соли* и *основания*, представляющие собой производные иона аммония, в котором все четыре атома водорода замещены органическими радикалами. По природе радикала амины подразделяются на *алифатические* и *ароматические*.



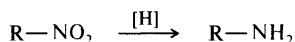
Для аминов более употребительны названия, построенные по радикально-функциональной, а не по заместительной номенклатуре (см. 1.3.10).

21.2. Физические свойства

Низшие алифатические амины — газы или низкокипящие жидкости с запахом, похожим на запах аммиака. Высшие гомологи алифатических аминов и ароматические амины представляют собой высококипящие жидкости или твердые вещества (табл. 21.1). Амины образуют слабые водородные связи и непрочные ассоциаты, поэтому их температуры кипения ниже, чем у спиртов и карбоновых кислот с тем же числом атомов углерода, но выше, чем у альдегидов или простых эфиров. Низшие алифатические амины хорошо растворимы в воде, с увеличением числа углеводородных радикалов и их длины растворимость снижается. Ароматические амины плохо растворимы в воде.

21.3. Способы получения

В молекулах аминов атом азота находится в низшей степени окисления, поэтому многие способы получения аминов основаны на процессах восстановления азотсодержащих соединений других классов. Важнейшим методом получения аминов является восстановление нитросоединений (см. 21.6):



Кроме того, амины получают из соединений, в которых азот находится в степени окисления -3 , например, из аммиака, аминов, амидов и т. п. Многие из способов получения аминов уже описаны в других главах учебника. Так, амины получают восстановлением амидов [реакция (1), см. 20.5] и нитрилов [реакция (2), см. 20.6], алкилированием и последующим гидролизом имидов [реакция (3), см. 20.5], расщеплением амидов по Гофману [реакция (4), см. 20.5]; ароматические амины, кроме того, могут быть получены из солей сульфоновых кислот [реакция (5), см. 20.8.1] и фенолов [реакция (6), см. 15.4.3]:

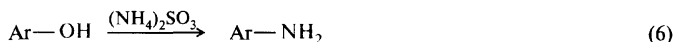
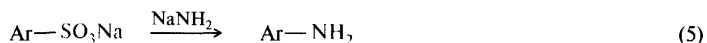
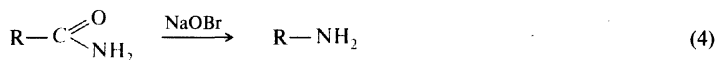
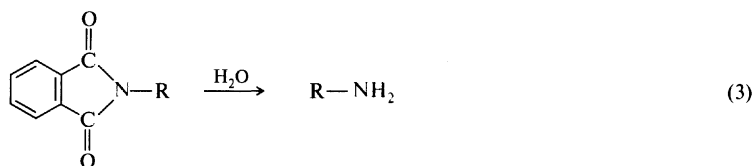
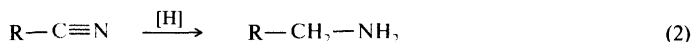
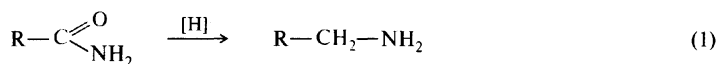
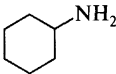
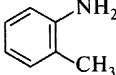
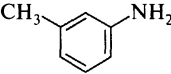
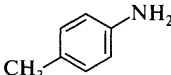
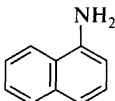
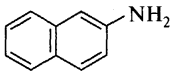


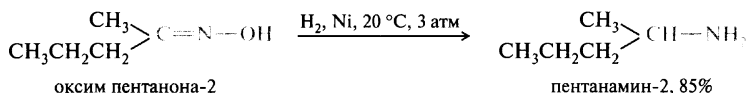
Таблица 21.1. Физические свойства некоторых аминов

Название	Формула	Т. пл., °С	Т. кип., °С	pK_{BH^+} (20—25 °С)*
Алифатические				
Первичные				
Метиламин	CH_3NH_2	–93	–6	10,6
Этиламин	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$	–81	17	10,7
Пропиламин	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	–83	48	10,6
Изопропиламин	$(\text{CH}_3)_2\text{CHNH}_2$	–95	32	
Бутиламин	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	–50	78	10,7
трет-Бутиламин	$(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_2$	–73	44	10,4
Циклогексиламин		–17	134	10,7
Бензиламин	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$		184	9,4
Вторичные				
Диметиламин	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	–92	7	10,7
Диэтиламин	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{NH}$	–48	56	10,9
Дипропиламин	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}$	–40	110	10,9
Диизопропиламин	$[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{NH}$	–61	84	11,1
Дибутиламин	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}$	–62	160	11,2
Третичные				
Триметиламин	$(\text{CH}_3)_3\text{N}$	–117	3	9,8
Триэтиламин	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$	–115	89	10,9
Трипропиламин	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$	–93	156	10,6
Трибутиламин	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$	–70	216	11,0
Диамины				
Этилендиамин	$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	8	117	10,1; 7,0
Гексаметилендиамин	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_6\text{NH}_2$	42	205	11,1; 10,0
Ароматические				
Первичные				
Анилин	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$	–6	184	4,6
о-Толуидин		–24	200	4,4
м-Толуидин		–32	203	4,7
п-Толуидин		45	200	5,1
1-Нафтиламин		49	301	4,0
2-Нафтиламин		112	306	4,1
Вторичные				
N-Метиланилин	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCH}_3$	–57	195	4,8
Дифениламин	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NHC}_6\text{H}_5$	54	302	0,8
Третичные				
N,N-Диметиланилин	$\text{C}_6\text{H}_5\text{N}(\text{CH}_3)_2$	2,5	194	5,1

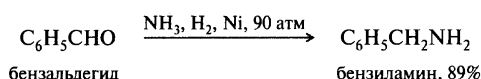
* Вторая цифра — pK_{BH^+} по второй ступени ионизации.

Ниже приведены некоторые способы получения аминов, не упоминавшиеся ранее.

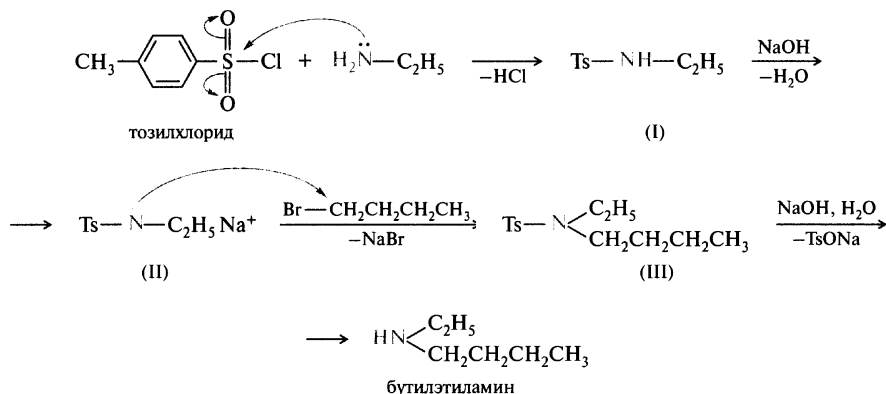
Восстановление оксимов. При восстановлении оксимов альдегидов и кетонов получают первичные амины. Для восстановления оксимов применяют комплексные гидриды металлов, водород на никеле, платине или палладии, натрий в этаноле, например:



Восстановительное алкилирование аммиака и аминов. Аммиак или первичные амины алкилируют альдегидами и кетонами в присутствии восстановителей, при этом образуются первичные, вторичные или третичные амины. В этой реакции в качестве восстановителя используют водород над платиной или никелем:



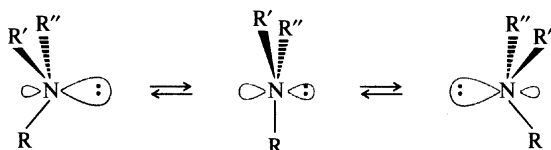
Алкилирование сульфонамидов. Способ удобен для получения вторичных аминов с разными углеводородными радикалами. Вначале из первичного аммиака и *n*-толуолсульфонилхлорида получают *N*-замещенный *n*-толуолсульфонамид (I). Сульфонамид из-за электроноакцепторного действия группы $-\text{SO}_2-$ обладает NH-кислотными свойствами, поэтому при действии оснований отщепляет протон. Анион монозамещенного сульфонамида (II) проявляет нуклеофильные свойства и может быть проалкилирован первичным или вторичным алкилгалогенидом в *N,N*-дизамещенный *n*-толуолсульфонамид (III), при гидролизе которого образуется вторичный амин:



21.4. Химические свойства

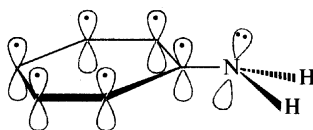
В молекулах алифатических аминов атом азота находится в состоянии sp^3 -гибридизации, поэтому они, подобно аммиаку, имеют пирамидальную конфигурацию. Например, углы связей $\text{C}-\text{N}-\text{C}$ в триметилаmine равны 108° и очень близки к величинам углов $\text{H}-\text{N}-\text{H}$ в молекуле аммиака.

Теоретически вторичные и третичные амины с разными углеводородными радикалами могут существовать в виде энантиомеров, однако обычные алифатические и ароматические амины до сих пор не выделены в виде индивидуальных энантиомеров. Это объясняется тем, что молекулы аммиака и аминов постоянно претерпевают пирамидальную инверсию, которую следует рассматривать как быстрое обращение конфигурации. Инверсия осуществляется через тригональное переходное состояние (в центре схемы):

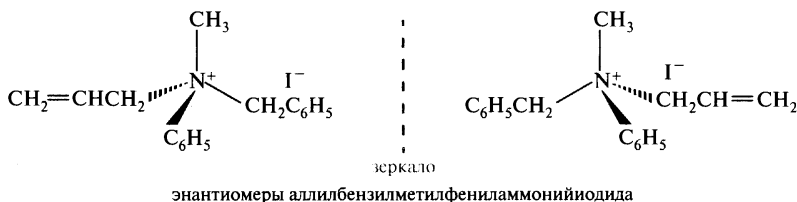


Частота инверсии молекулы аммиака составляет $2,5 \cdot 10^{11}$ обращений в секунду, а энергия активации этого процесса составляет ~ 25 кДж/моль. Для аминов с небольшими алифатическими радикалами эти величины имеют примерно такие же значения.

В молекулах ароматических аминов неподеленная пара электронов атома азота находится в сопряжении с π -электронами ароматического кольца, вследствие чего амплитуда, с которой совершается пирамидальная инверсия, значительно уменьшается.

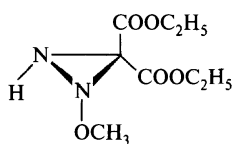


Четвертичные аммониевые соли, имеющие четыре разных радикала, могут быть разделены на индивидуальные энантиомерные формы, т. е. эти формы обладают конфигурационной устойчивостью. Так, аллилбензилметилфенил-аммониййодид выделен в виде индивидуальных энантиомеров, каждый из которых обладает оптической активностью:

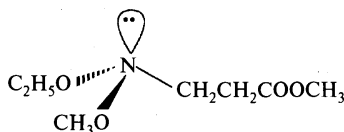


Соединения с трехвалентным атомом азота могут существовать в виде энантиомеров в тех случаях, когда он включен в трехчленный азиридиновый цикл (I) или соединен с гетероатомом, имеющим неподеленную пару электронов (II). В этих случаях энергия активации пирамидальной инверсии превышает 100 кДж/моль, что позволяет разделить вещества на индивидуальные оптически активные формы при комнатной температуре. Довольно давно известны в виде оптически активных форм основания Трегера (III) — соедине-

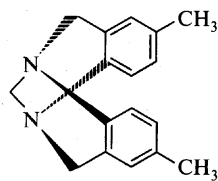
ния, в молекулах которых атом азота включен в жесткую каркасную систему, поэтому пирамидальная инверсия здесь в принципе невозможна.



(I)



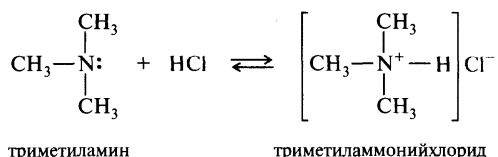
(II)



(III)

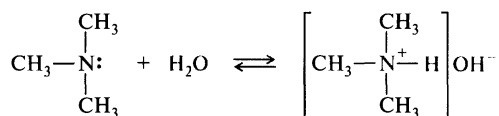
21.4.1. Основные свойства

Амины, как и аммиак, проявляют основные свойства, что обусловлено наличием в их молекулах атома азота с неподеленной парой электронов. При взаимодействии с кислотами амины превращаются в аммониевые соли:



Соли аминов в отличие от других органических солей гидролитически устойчивы, хорошо растворимы в воде, легко кристаллизуются из водных растворов и, как правило, более устойчивы, чем свободные основания. Многие лекарственные вещества, относящиеся к классу аминов, применяются в виде солей с минеральными и реже органическими кислотами.

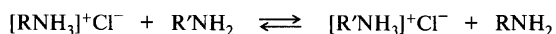
Алифатические амины — сильные основания, значения pK_{BH^+} большинства алифатических аминов больше 10,5. Водные растворы аминов имеют щелочную среду по лакмусу:



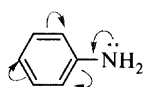
Можно предположить, что третичные амины с тремя алкильными заместителями, обладающими +I-эффектом, будут более сильными основаниями, чем вторичные и первичные амины. Однако стерические факторы, определяющие доступность основного центра для атаки протоном, оказывают противоположное влияние. Чем больше у атома азота радикалов и чем они разветвленнее, тем сильнее экранирована неподеленная пара электронов атома азота и затруднено ее взаимодействие с протоном. Поэтому самыми сильными основаниями должны быть первичные и вторичные амины со сравнительно короткими и неразветвленными радикалами. Сольватация (взаимодействие молекулы растворенного вещества с молекулами растворителя) оказывает на основность влияние, сходное с влиянием стерических факторов, поскольку с увеличением числа и разветвленности углеводородных радикалов уменьшается способность катиона замещенного аммония (сопряженной кислоты) связывать молекулы растворителя.

Многие экспериментальные данные не укладываются в изложенные выше сравнительно простые схемы. Например, при сравнении данных, приведенных в табл. 21.1, непонятно, почему основность метиламинов (метиламин, диметиламин и триметиламин имеют значения pK_{BH^+} 10,6, 10,7 и 9,8 соответственно) ниже основности этиламинов (значения pK_{BH^+} этиламина, диэтиламина и триэтиламина равны соответственно 10,7, 10,9 и 10,9). Не поддается объяснению на порядок более низкая, чем у остальных метил- и этиламинов, основность триметиламина, а также тот факт, что амин с разветвленными радикалами — диизопропиламин (pK_{BH^+} 11,1) — более сильное основание, чем амины с более простыми радикалами. Таким образом, чисто умозрительные рассуждения не могут служить достоверной основой для предсказания сравнительной основности алифатических аминов.

На практике можно руководствоваться тем, что значения pK_{BH^+} большинства алифатических аминов укладываются в сравнительно узкий интервал: от 10,6 до 11,2 (см. табл. 21.1). Такое небольшое различие в основности не обеспечивает существенного преимущества какому-нибудь из аминов в конкурентной реакции протонирования. Например, если к раствору соли какого-либо амина добавить свободное основание другого амина, то в системе установится равновесие с близкими значениями концентраций всех четырех компонентов:



Основность ароматических аминов существенно ниже, чем у аминов алифатического ряда. Это объясняется тем, что неподеленная пара электронов атома азота вступает в p, π -сопряжение с электронами бензольного кольца:



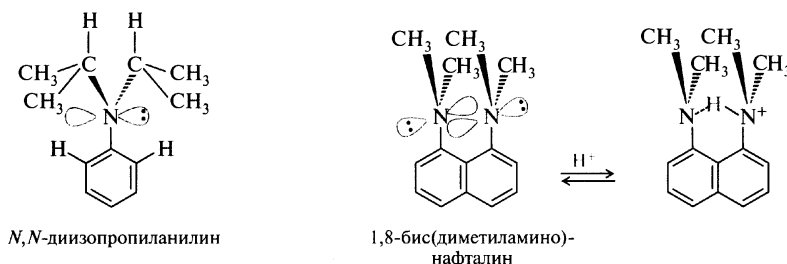
Заместители в кольце существенным образом влияют на основность: электронодонорные заместители ее увеличивают, а электроноакцепторные снижают (табл. 21.2).

Если из-за стерических затруднений неподеленная пара электронов выводится из сопряжения, то основность амина значительно возрастает. Так, объемные алкильные радикалы N,N -диизопропиланилина не могут расположиться в одной плоскости с бензольным кольцом из-за взаимного отталкивания с атомами водорода в *орто*-положениях, поэтому его основность (pK_{BH^+} 7,4) значительно выше, чем у анилина. Аналогичного рода стерические затруднения возникают у N,N -диалкиланилинов, имеющих одновременно заместители

Таблица 21.2. Значения pK_{BH^+} замещенных анилинов $X-C_6H_4-NH_2$

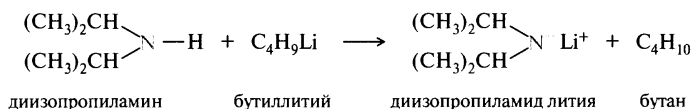
X	pK_{BH^+}	X	pK_{BH^+}	X	pK_{BH^+}
<i>o</i> -CH ₃	4,45	<i>o</i> -OH	4,74	<i>o</i> -NH ₂	4,74
<i>м</i> -CH ₃	4,73	<i>м</i> -OH	4,30	<i>м</i> -NH ₂	4,98
<i>п</i> -CH ₃	5,08	<i>п</i> -OH	5,65	<i>п</i> -NH ₂	6,16
<i>o</i> -Cl	2,64	<i>o</i> -OCH ₃	4,52	<i>o</i> -NO ₂	-0,28
<i>м</i> -Cl	3,50	<i>м</i> -OCH ₃	4,21	<i>м</i> -NO ₂	2,45
<i>п</i> -Cl	3,98	<i>п</i> -OCH ₃	5,34	<i>п</i> -NO ₂	1,02

в положениях 2 и 6. В молекуле 1,8-бис(диметиламино)нафталина обе диметиламиногруппы также не могут расположиться в одной плоскости с ароматической системой, и это соединение обладает удивительно высокой основностью (pK_{BH^+} 12,4), его протонированная форма устойчива за счет того, что протон прочно удерживается неподеленными парами электронов двух атомов азота.



21.4.2. Кислотные свойства

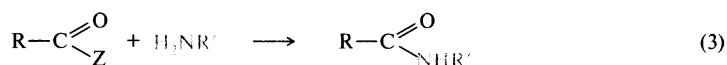
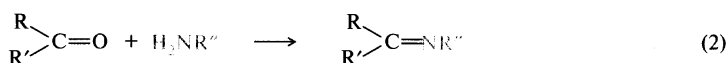
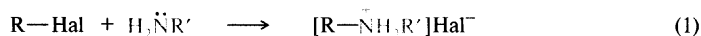
НН-Кислотные свойства аминов выражены в значительно меньшей степени, чем основные. Для алифатических и ароматических первичных и вторичных аминов pK_a имеют значения ~ 30 —35. Таким образом, более слабыми кислотами, чем амины, являются разве что алканы. Амины проявляют кислотные свойства только в присутствии очень сильных оснований, таких, как, например, металлоорганические соединения, и превращаются при этом в *амиды металлов* (не путать с амидами карбоновых и сульфоновых кислот!):



Амиды щелочных металлов являются очень сильными основаниями и используются в органическом синтезе.

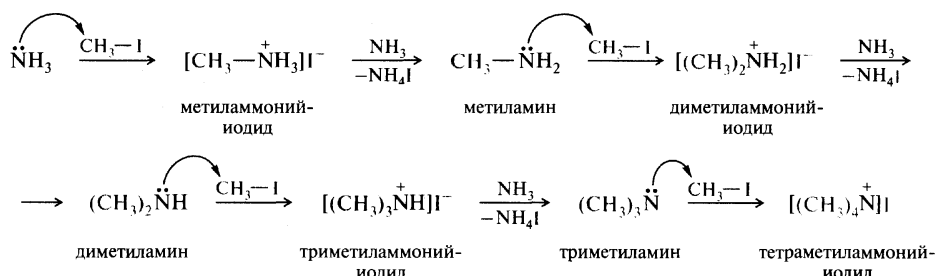
21.4.3. Нуклеофильные свойства

Нуклеофильные свойства аминов, как и основные, обусловлены наличием неподеленной пары электронов атома азота. Некоторые реакции, в которых амины участвуют в качестве нуклеофильных реагентов, были рассмотрены в предыдущих главах. Это — алкилирование аминов [реакция (1), см. 13.4.1], взаимодействие с карбонильными соединениями [реакциям (2), см. 18.4.3] и ацилирование производными карбоновых кислот [реакция (3), см. 19.4.2, 20.2, 20.3 и 20.5]:



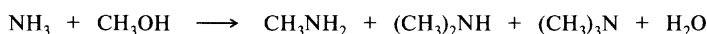
Ниже подробнее будут рассмотрены реакции алкилирования и некоторые другие нуклеофильные реакции с участием аминов.

Алкилирование. Амины, как и аммиак, подвергаются алкилированию галогеноалканами. Алкилирование аммиака приводит к образованию первичного амина, из первичных аминов образуются вторичные, из вторичных — третичные, из третичных — четвертичные аммониевые соли. Образующаяся в ходе реакции замещенная аммониевая соль обменивается протоном с аммиаком или амином, поэтому в реакции алкилирования получается смесь аминов с разным числом алкильных радикалов:



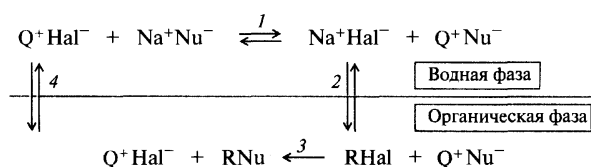
Реакцию алкилирования редко удается остановить на какой-то отдельной стадии ввиду того, что различия в нуклеофильности и основности первичных, вторичных и третичных аминов не настолько значительны, чтобы повлиять на различие в скоростях реакций алкилирования аминов разной степени замещения.

В промышленности аммиак и низшие амины алкилируют низшими спиртами в газовой фазе при температуре 300—500 °С над оксидами алюминия, кремния, тория, хрома и др. При этом образуются смеси первичных, вторичных и третичных аминов. Этим способом получают в основном метил- и этиламины:



Межфазный катализ. Четвертичные аммониевые соли применяют в препаративном и промышленном органическом синтезе в качестве катализаторов межфазного переноса. Для этих целей используют тетрабутиламмонийхлорид, бензилтриоктиламмонийхлорид, метилтриоктиламмонийхлорид и другие соли с довольно большими гидрофобными углеводородными радикалами. Катализаторы межфазного переноса используются при проведении реакций в двух несмешивающихся жидких фазах: в органической фазе находится органический субстрат, а в водной фазе — неорганический реагент. Четвертичный аммониевый ион, растворяющийся в обеих фазах, обеспечивает перенос нуклеофила из водной фазы в органическую, а также перенос уходящей группы обратно в водную фазу.

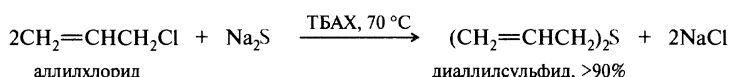
Механизм межфазного катализа можно пояснить на примере нуклеофильного замещения в алкилгалогенидах. В водной фазе происходит обмен анионами между четвертичной аммониевой солью и солью, содержащей нуклеофил (стадия 1), затем происходит перенос соли четвертичного аммония с нуклеофильным анионом в органическую фазу (стадия 2). В органическом растворителе происходит нуклеофильное замещение (стадия 3) и, наконец, замыкает цикл превращений переход уходящего галогенид-иона и четвертичного иона аммония в водную фазу (стадия 4). Ниже приведены схемы этого процесса (Q^+ — четвертичный аммониевый ион):



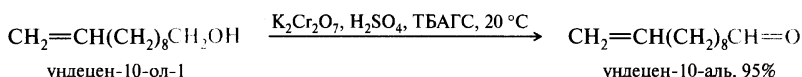
Катализ межфазного переноса во многом напоминает проведение реакций в присутствии краун-эфиров (см. 16.4.1). В обеих реакциях происходит отделение аниона от катиона металла: в первом случае он остается в водной фазе, во втором — координируется с краун-эфиром. Кроме того, анион, перенесенный катионом аммония в органическую фазу, мало сольватирован («голый» анион), вследствие чего он более реакционноспособен.

Межфазный катализ имеет ряд преимуществ перед проведением реакций в однофазных системах. Метод позволяет обойтись без использования дорогостоящих и трудоемких в приготовлении безводных растворителей; во многом решает проблему выбора растворителей, которые бы одновременно хорошо растворяли малополярные субстраты и ионные нуклеофильные реагенты; избавляет от применения пожаро- и взрывоопасных, чувствительных к влаге щелочных металлов, их амидов, гидридов, алкоксидов, а также металлоорганических соединений. Реакции протекают быстрее при относительно низких температурах и с лучшими выходами.

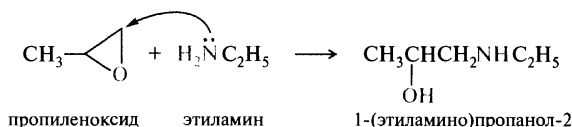
С использованием межфазного катализа можно проводить реакции различных типов. В качестве примера реакции нуклеофильного замещения у sp^3 -гибридизованного атома углерода приводится получение диаллилсульфида из аллилхлорида и сульфида натрия в присутствии тетрабутиламмонийхлорида (ТБАХ):



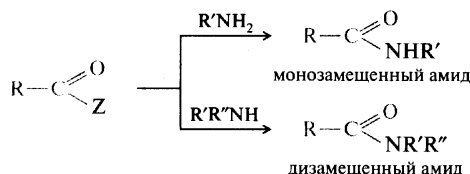
В присутствии катализаторов межфазного переноса проводят реакции окисления различных органических субстратов. В качестве окислителей применяют перманганат и дихромат калия, гипохлорит натрия, пероксид водорода, иодную кислоту и др. Четвертичная аммониевая соль и в этом случае транспортирует анион в органическую фазу, где происходит окисление органического субстрата. В качестве иллюстрации приведена реакция окисления ненасыщенного спирта в присутствии тетрабутиламмонийгидросульфата (ТБАГС):



Реакции аминов с эпоксидами. При взаимодействии первичных и вторичных аминов с эпоксидами (оксиранами) происходит нуклеофильное раскрытие напряженного трехчленного α -оксидного цикла и образуются β -аминоспирты. В замещенных эпоксидах нуклеофильная атака происходит, как правило, на наименее замещенный атом углерода оксидного цикла (правило Крассуского):

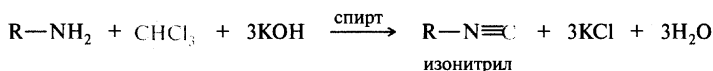


Ацилирование. Первичные и вторичные амины легко ацилируются карбоновыми кислотами и их функциональными производными, образуя соответственно моно- и дзамещенные амиды:

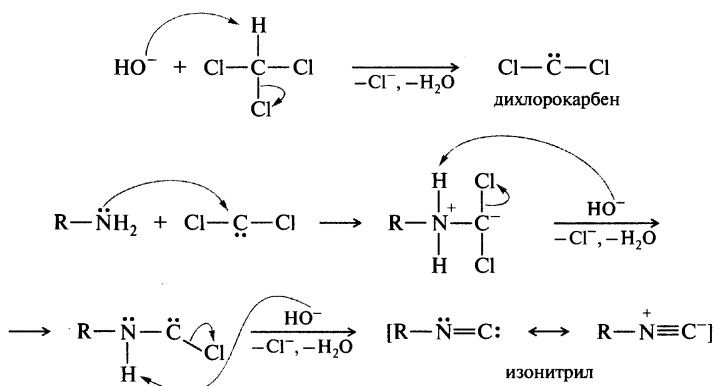


В амидах неподеленная пара электронов атома азота находится в сопряжении с карбонильной группой, вследствие чего основные и нуклеофильные свойства аминогруппы резко снижаются (см. 20.5). Ацилирование аминогруппы широко используется в органическом синтезе для ее защиты.

Карбиламинная (изонитрильная) реакция. При взаимодействии первичных аминов с хлороформом в спиртовом растворе щелочи образуются *изонитрилы* (карбиламины):



Первоначально из хлороформа при действии щелочи в результате α -элиминирования образуется дихлорокарбен — электронодефицитная частица с секстетом электронов у атома углерода. Затем происходит нуклеофильное присоединение амина к дихлорокарбену, после чего в результате последовательного отщепления двух молекул хлороводорода образуется изонитрил:



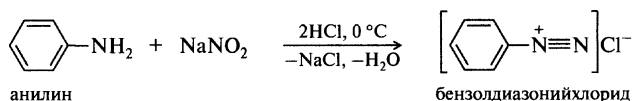
Линейное строение молекул изонитрилов, длина связи азот—углерод, равная 0,117 нм, а также наличие в ИК-спектрах полос 2185—2100 см^{-1} свидетельствуют в пользу дипольной структуры изонитрилов с семиполярной связью.

Изонитрилы представляют собой жидкости с отвратительным тошнотворным запахом, ядовиты. Они нестойки, разлагаются при действии кислот на исходный первичный амин и муравьиную кислоту. Карбиламинную реакцию применяют в аналитических целях для обнаружения первичных аминов.

21.4.4. Реакции с азотистой кислотой

Амины разных типов с азотистой кислотой реагируют неодинаково. Некоторые продукты этих реакций, например соли диазония, имеют широкое практическое применение.

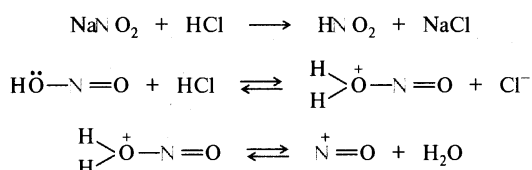
Первичные ароматические амины. В результате реакции первичных ароматических аминов с азотистой кислотой при низких температурах в присутствии сильных минеральных кислот образуются соли арилдиазония, а сама реакция называется реакцией *диазотирования*:



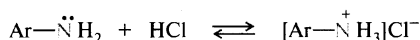
Реакция диазотирования имеет сложный механизм. Показано, что она имеет третий порядок, а скорость ее зависит от концентрации свободного амина (основания), азотистой и сильной минеральной кислот:

$$v = k[\text{ArNH}_2][\text{HNO}_2][\text{H}^+].$$

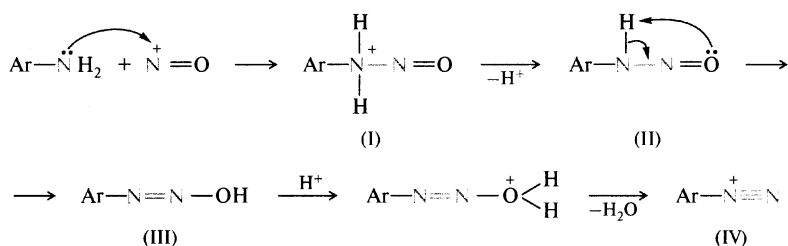
Нитрозирующей частицей (электрофилом) в этой реакции в зависимости от условий проведения могут быть протонированная форма азотистой кислоты H_2ONO^+ ; оксид азота(III) N_2O_3 ; нитрозилхлорид NOCl или нитрозил-катион $\text{N}^+=\text{O}$, образующиеся из нитрита натрия и минеральной кислоты:



В сильноокислой среде нитрозирующей частицей является нитрозил-катион, который взаимодействует со свободным амином, находящимся в равновесии с аммониевым ионом. Необходимо акцентировать, что электрофильной атаке подвергается именно свободный амин, а не его соль, несмотря на то что концентрация его в сильноокислой среде может быть очень низкой:



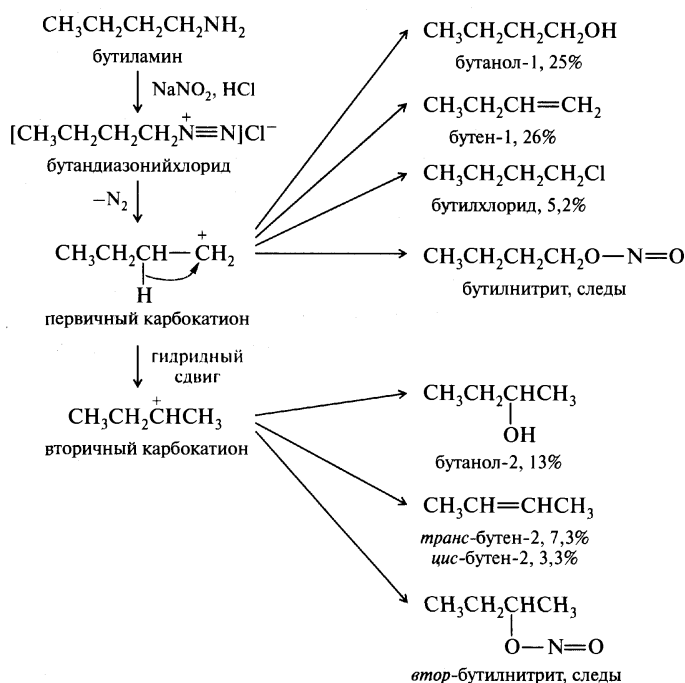
Образующийся катион (I) отщепляет протон и превращается в *N*-нитрозоамин (II), который перегруппировывается в диазогидроксид (III). Диазогидроксид протонируется и отщепляет воду, превращаясь в катион диазония (IV):



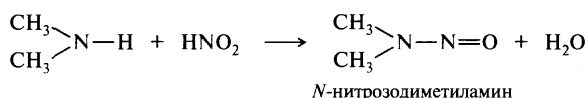
Условия диазотирования конкретного амина зависят от двух факторов — основности и растворимости в воде. Амины с относительно высокой основностью и хорошей растворимостью в воде диазотируют в разбавленных растворах в слабоокислой среде. В этих условиях в растворе создается достаточно высокая концентрация свободного амина, а в качестве нитрозирующих агентов выступает свободная или протонированная азотистая кислота, а также оксид азота(III). Амины с низкой основностью, например нитроанилины, диазотируют в концентрированной серной кислоте, в этой среде образуется более сильный электрофил — нитрозил-катион.

Ароматические соли диазония — неустойчивые соединения, в сухом виде взрывчаты, большинство из них хорошо растворимы в воде, поэтому чаще всего их получают в водных растворах и сразу же используют для дальнейших превращений.

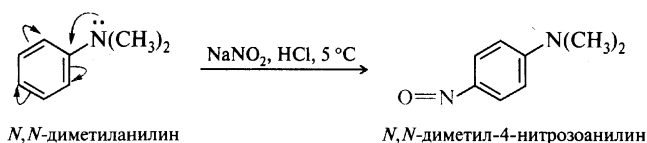
Первичные алифатические амины. Эти амины при действии азотистой кислоты в водных растворах подвергаются дезаминированию. Вначале они, как и ароматические амины, образуют соли диазония, однако последние крайне неустойчивы и разлагаются даже в растворах и при низких температурах. Катион алкилдиазония отщепляет молекулу азота и превращается в соответствующий карбокатион. Образовавшийся карбокатион присоединяет различные нуклеофилы, имеющиеся в реакционной смеси (воду, хлорид- или нитрит-ион), отщепляет протон и превращается соответственно в спирт, алкилгалогенид, нитрозоэфир или этиленовый углеводород. Кроме того, карбокатионы могут претерпевать различные перегруппировки. Перегруппировочные карбокатионы в свою очередь также могут отщеплять протон и присоединять различные нуклеофилы. Таким образом, в результате дезаминирования первичных алифатических аминов образуется, как правило, сложная смесь продуктов, что иллюстрируется схемой дезаминирования бутиламина:



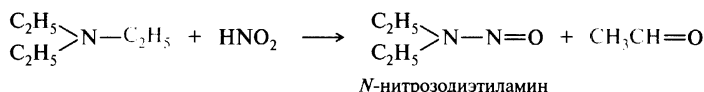
Вторичные амины. Алифатические и ароматические вторичные амины при взаимодействии с азотистой кислотой образуют *N*-нитрозоамины, представляющие собой нерастворимые в воде маслянистые жидкости или твердые вещества желтого цвета. Эту реакцию можно использовать для идентификации вторичных аминов:



Третичные ароматические амины. Электрофильной атаке нитрозирующим агентом подвергается ароматическое кольцо, при этом образуются *пара*-нитрозопроизводные:

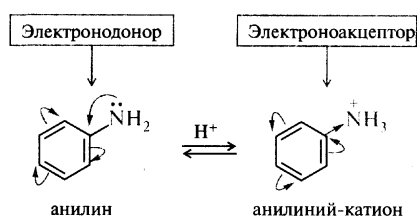


Третичные алифатические амины. При низких температурах и низкой концентрации азотистой кислоты третичные алифатические амины с ней не реагируют. При нагревании происходит дезалкилирование третичного амина с образованием вторичного *N*-нитрозоамина и окислением отщепившегося углеводородного радикала в соответствующий альдегид:

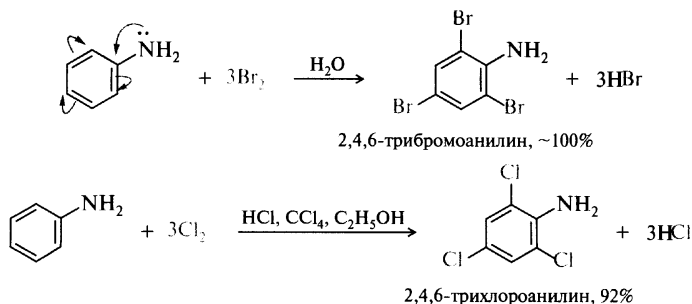


21.4.5. Электрофильное замещение в ароматических аминах

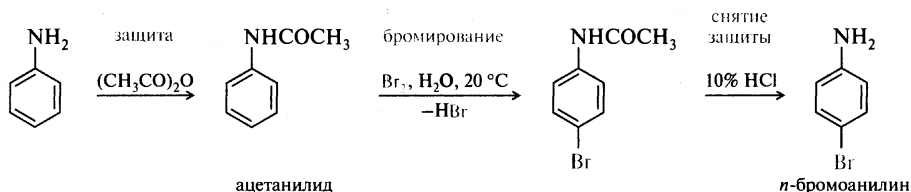
В ароматических аминах неподеленная пара электронов атома азота аминогруппы вступает в *p,π*-сопряжение с ароматическим кольцом, вследствие чего аминогруппа является сильным электронодонором, облегчает электрофильную атаку ароматического кольца и направляет вновь вступающие заместители в *орто*- и *пара*-положения. Однако из-за повышенной склонности аминов к окислению, а также из-за проявления ими основных свойств реакции электрофильного замещения в ароматическом кольце аминов протекают с некоторыми особенностями. Одной из них является протонирование аминогруппы в кислой среде (амин превращается в ион аммония); при этом меняется ориентирующее действие функциональной группы — из электронодонора и *орто*- и *пара*-ориентанта она превращается в электроноакцептор и *мета*-ориентант:



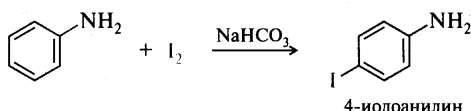
Галогенирование. Галогенирование ароматических аминов осуществляется довольно легко. Например, бромирование анилина протекает в водном растворе при комнатной температуре и приводит к образованию трибромпроизводного. Аналогично протекает и хлорирование:



Для получения монозамещенного продукта анилин бромуют в менее полярном, чем вода, растворителе или бромуют анилин, предварительно защищенный ацильной группой. В результате образуется преимущественно *para*-изомер. Защиту снимают кипячением *n*-бromoацетанилида с разбавленной хлороводородной кислотой, а образовавшийся *n*-бromoанилин отгоняют с водяным паром после подщелачивания реакционной среды.

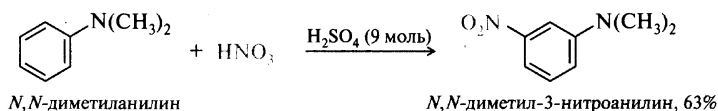


Поскольку бензольное кольцо сильно активировано по отношению к электрофильной атаке, то возможно его прямое иодирование. Анилин иодируется в *para*-положение, а выделяющийся иодоводород связывается добавленным в реакционную смесь гидрокарбонатом натрия:

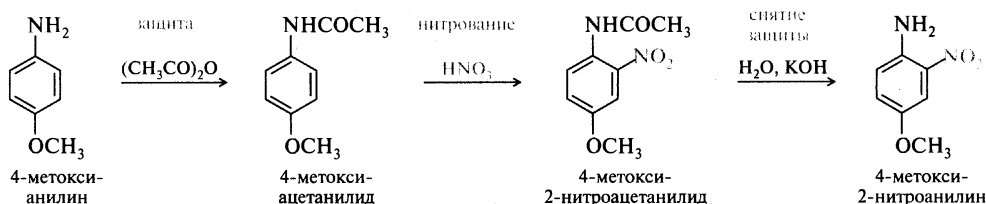


Нитрование. Прямое нитрование ароматических аминов азотной кислотой или нитрующей смесью сопровождается их окислением и не применяется в синтезе нитропроизводных. Например, нитрование анилина смесью азотной и серной кислот приводит к получению 3- и 4-нитроанилинов в соотношении ~ 2 : 1 и сложной смеси продуктов окисления.

Нитрование в большом избытке серной кислоты или олеума позволяет ввести нитрогруппу в *meta*-положение, поскольку в этом случае нитруется аммониевый ион. Так, продуктом нитрования *N,N*-диметиланилина в избытке серной кислоты является *N,N*-диметил-3-нитроанилин:

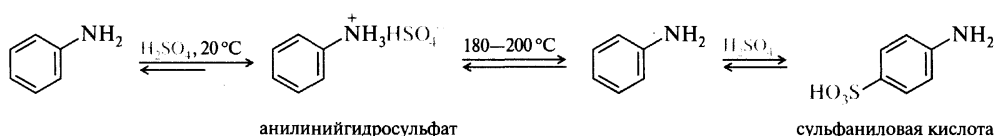


Для получения *орто*- и *para*-производных нитрованию подвергают ацилированные, т. е. защищенные амины. Ацилированная аминогруппа, вследствие практически отсутствующей основности, не протонируется и полностью сохраняет *орто*- и *para*-ориентирующее действие. Этим способом, например, был получен 4-метокси-2-нитроанилин с общим выходом ~75%. Вначале 4-метоксианилин (*n*-анизидин) ацилируют уксусным ангидридом, затем нитруют ацильное производное 70%-й азотной кислотой. Защиту снимают с помощью щелочного гидролиза.

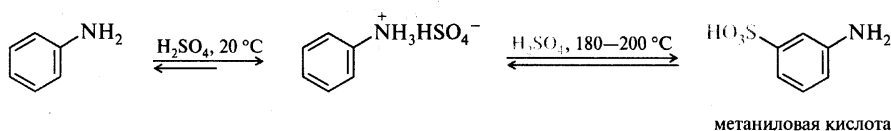


При нитровании ацетанилида получается смесь *о*- и *п*-нитроацетанилидов, которые затем гидролизуются в соответствующие нитроанилины. Нитрование ацетанилида в среде серной кислоты приводит к преимущественному образованию *пара*-изомера, а в растворе уксусного ангидрида — *орто*-изомера. Подобное явление наблюдается при нитровании и других ацилированных аминов.

Сульфирование. Анилин при длительном нагревании с эквивалентным количеством серной кислоты при 180—200 °С превращается в сульфаниловую кислоту. Вначале на холоду из анилина образуется соль — анилинийгидросульфат. В дальнейшем при нагревании соль диссоциирует на исходные амин и кислоту, после чего происходит собственно сульфирование ароматического кольца:

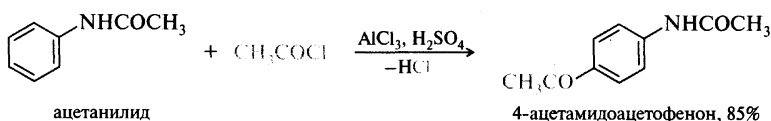


Сульфирование анилина большим избытком серной кислоты или олеума, когда весь анилин протонирован, а электрофильной атаке подвергается катион анилина, приводит к образованию метаниловой (3-аминобензолсульфоновой) кислоты. Обычно же это соединение получают восстановлением соответствующего нитросоединения.

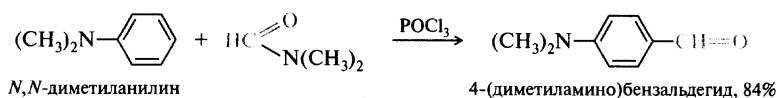


Алкилирование и ацилирование по Фриделю—Крафтсу. Несмотря на высокую реакционную способность ароматического кольца аминов в реакциях электрофильного замещения, реакции алкилирования и ацилирования этих соединений в обычном классическом варианте провести не удастся. Причина состоит в том, что амины образуют с катализаторами (кислотами Льюиса) прочные комплексы, в составе которых положительно заряженный атом азота становится сильным электроноакцептором и дезактивирует кольцо.

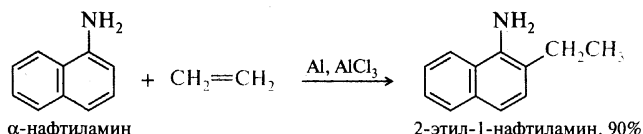
Как и в других случаях, выходом из положения является использование ацильной защиты аминогруппы. Так, ацетанилид ацилируется ацетилхлоридом в присутствии безводного хлорида алюминия в концентрированной серной кислоте с хорошим выходом *пара*-изомера:



Третичные ароматические амины подвергаются формилированию *N,N*-диметилформамидом в присутствии фосфорилхлорида (реакция Вильсмйера—Хаака):



Прямое алкилирование ароматических аминов удается осуществить при использовании в качестве алкилирующих агентов алкенов в присутствии *анилидов* алюминия, образующихся *in situ* из амина, хлорида алюминия и металлического алюминия. Например, из α -нафтиламина и этилена при нагревании под давлением в присутствии упомянутых катализаторов с высоким выходом образуется 2-этил-1-нафтиламин. В этом и в других случаях наблюдается высокая региоселективность реакции, т. е. образуются только 2-замещенные изомеры:



21.5. Отдельные представители

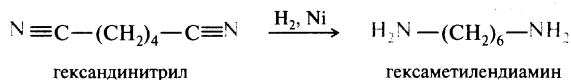
Метиламины (метиламин, диметиламин и триметиламин) — газы с резким аммиачным запахом. Триметиламин в малых концентрациях имеет запах селедочного рассола, в котором и содержится в небольшом количестве за счет разложения холина (см. 25.6). Метиламины хорошо растворимы в воде и полярных органических растворителях.

В промышленности метиламины используют для производства инсектицидов, фунгицидов, разнообразных лекарственных соединений, растворителей, взрывчатых веществ, ионообменных смол и других продуктов органического синтеза.

Этиламины (этиламин, диэтиламин и триэтиламин) — бесцветные жидкости с характерным запахом, хорошо растворимы в воде, этаноле, диэтиловом эфире. В промышленности получают, как и метиламины, алкилированием аммиака этанолом или восстановительным алкилированием ацетальдегида. Используются в производстве красителей, лекарственных веществ, пестицидов, репеллентов, ускорителей вулканизации каучука, ингибиторов коррозии.

Этилендиамин $H_2NCH_2CH_2NH_2$ — растворимая в воде бесцветная жидкость. Получают аммонолизом 1,2-дихлорэтана. Применяется в производстве поверхностно-активных веществ, гербицидов, инсектицидов.

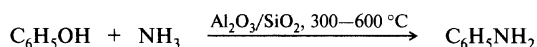
Гексаметилендиамин $H_2N(CH_2)_6NH_2$ — легкоплавкое кристаллическое вещество. В промышленности получают каталитическим гидрированием динитрила адипиновой кислоты:



Используют гексаметилендиамин в производстве полигексаметиленадипиамида, из которого изготавливают полиамидное волокно нейлон (см. 25.4.2).

Анилин $C_6H_5NH_2$ — бесцветная жидкость со слабым запахом, похожим на запах бензола, при стоянии на воздухе довольно быстро окисляется и приобретает желто-коричневую окраску и неприятный запах. Токсичен, предельно допустимая концентрация в воздухе 0,1 мг/м³. Анилин открывали четыре раза: О. Унфердорбен (1826) при нагревании индиго с известью; Ф. Рунге (1834), нагревая индиго с гидроксидом калия; Ю. Ф. Фрицше (1841) в каменноугольном дегте; Н. Н. Зинин (1842) при восстановлении нитробензола. В промыш-

ленности анилин получают различными способами. Один из распространенных методов состоит в восстановлении нитробензола железом в присутствии 30%-й хлороводородной кислоты. Нитробензол восстанавливают также каталитическим гидрированием над медно-никелевым катализатором при температуре 250—350 °С. Есть метод прямого превращения фенола в анилин в газовой фазе над алюмосиликатами с выходом 93%:



Более половины производимого анилина расходуется на производство стабилизаторов и ускорителей вулканизации каучуков. Второй по значимости сферой его применения является производство изоцианатов, используемых для получения полиуретанов (см. 20.7.2). Применяют также в производстве красителей различных классов, лекарственных средств, фотоматериалов и средств защиты растений. В нашей стране анилин используют для получения капролактама.

Толуидины $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$ — бесцветные кристаллические соединения со своеобразными запахами, на воздухе быстро окисляются и темнеют. Получают восстановлением нитротолуолов. Применяют в производстве красителей разных классов (трифенилметановых, азокрасителей, тиазиновых, сернистых), а также для получения крезолов. Толуидины, как и некоторые другие ароматические амины, ядовиты и канцерогенны.

Нафтиламины — бесцветные кристаллические вещества, темнеющие на воздухе вследствие окисления, растворяются в этаноле и диэтиловом эфире, в воде растворимы плохо. 1-Нафтиламин (α -нафтиламин) впервые получил Н. Н. Зинин восстановлением соответствующего нитросоединения сульфидом аммония, в принципе так же его получают и в настоящее время — восстановлением 1-нитронафталина сульфидом натрия или каталитическим гидрированием. Для 2-нафтиламина (β -нафтиламина) существует один приемлемый способ получения — реакция Бухера (см. 15.4.3).

1-Нафтиламин используется в производстве красителей, *N*-фенил-1-нафтиламин применяется в качестве антиоксиданта в производстве каучуков. 2-Нафтиламин обладает сильным канцерогенным действием, в России его не производят.

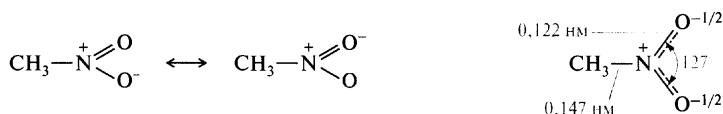
21.6. Нитросоединения

Включение нитросоединений в настоящую главу обусловлено прежде всего их способностью восстанавливаться в амины, т. е. нитросоединения являются предшественниками аминов.

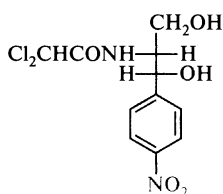
Нитросоединениями называются производные углеводородов общей формулы $\text{R}-\text{NO}_2$, имеющие в своем составе нитрогруппу, непосредственно связанную с алифатическим или ароматическим радикалом.

В зависимости от природы углеводородного радикала нитросоединения делятся на *алифатические* и *ароматические* (табл. 21.3). Алифатические нитросоединения, в свою очередь, подразделяются, подобно спиртам и алкилгалогенидам, на первичные, вторичные и третичные.

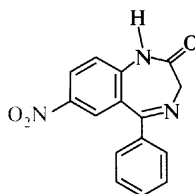
В нитрогруппе одна из связей азот—кислород формально является семи-полярной, образованной по донорно-акцепторному механизму. Однако вследствие сопряжения обе связи равноценны. Строение нитрогруппы может быть представлено двумя равноценными мезомерными структурами. Нитрогруппа плоская, некоторые ее геометрические параметры приведены ниже на примере нитрометана:



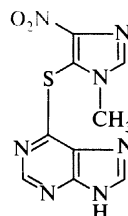
Соединения, содержащие нитрогруппу, очень редко встречаются в природе, едва ли не единственным природным представителем этого класса веществ является антибиотик левомицетин (хлорамфеникол, см. 4.4). Однако среди синтетических лекарств вещества, содержащие в целом чуждую живой природе нитрогруппу, встречаются довольно часто. Ниже приведены некоторые из известных лекарственных веществ, содержащих нитрогруппу:



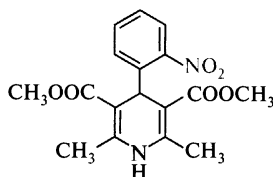
левомицетин
(антибиотик)



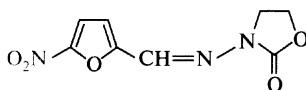
нитразепам
(снотворное средство)



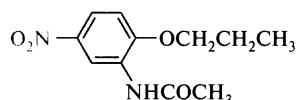
иммуран
(иммунодепрессант)



коринфар
(антиаритмическое
средство)



фуразолидон
(противомикробное
и противопрозоиное средство)

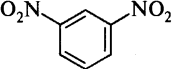
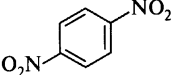
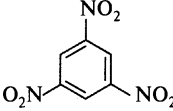
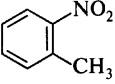
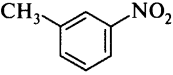
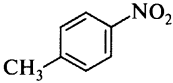
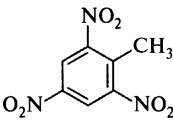
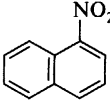


фалиминт
(анальгетическое ненаркотическое
средство)

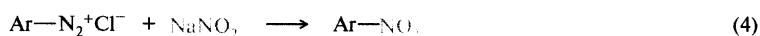
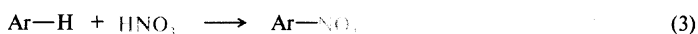
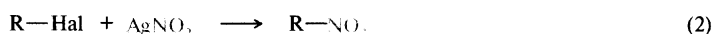
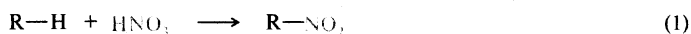
Нитросоединения представляют собой высококипящие жидкости или твердые вещества, часто имеющие желтую окраску. Некоторые ароматические нитросоединения имеют запах горького миндаля. Нерастворимы в воде, растворяются в органических растворителях. Соединения, содержащие несколько нитрогрупп, при нагревании или детонации разлагаются со взрывом, поэтому многие из них нашли применение в качестве взрывчатых веществ.

Способы получения. Основным способом получения нитросоединений является прямое нитрование углеводов. Нитросоединения алифатического ряда получают при высокотемпературном нитровании алканов разбавленной азотной кислотой [реакция (1), см. 6.4.1] или при взаимодействии алифатических галогенопроизводных с солями азотистой кислоты [реакция (2), см. 13.4.1 и 19.4.7]. Ароматические нитросоединения в основном получают

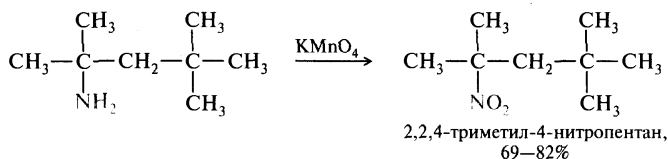
Таблица 21.3. Физические свойства некоторых нитросоединений

Название	Формула	Т. пл., °C	Т. кип., °C	Относительная плотность d_4^{20}
Алифатические				
Нитрометан	CH_3NO_2	-29	101	1,1371
Нитроэтан	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NO}_2$	-50	115	1,3917
1-Нитропропан	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NO}_2$	-108	131	1,4016
2-Нитропропан	$(\text{CH}_3)_2\text{CHNO}_2$	-93	120	1,3944
Нитроэтилен	$\text{CH}_2=\text{CHNO}_2$	-55	98	1,4282 (14 °C)
Тринитрометан	$\text{CH}(\text{NO}_2)_3$	19	45—47 (22 мм рт. ст.)	1,4451 (24 °C)
Тетранитрометан	$\text{C}(\text{NO}_2)_4$	14	126	1,6394
Ароматические				
Нитробензол	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$	6	211	1,2037
1,3-Динитробензол		91	302	
1,4-Динитробензол		174	299	
1,3,5-Тринитробензол		122	315	
2-Нитротолуол		-3	227	1,1629
3-Нитротолуол		16	233	1,1571
4-Нитротолуол		54	238	
2,4,6-Тринитротолуол		81		
1-Нитронафталин		61	304	

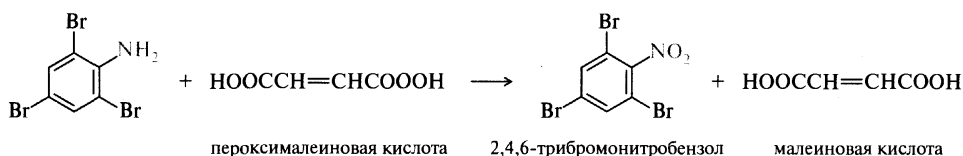
нитрованием аренов [реакция (3), см. 12.4.2], а также из солей диазония [реакция (4), см. 22.2.1]:



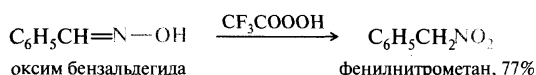
Алифатические и ароматические первичные амины могут быть окислены в соответствующие нитросоединения с помощью пероксикислот или перманганата калия. Метод применяют в тех случаях, когда амин более доступен, чем нитросоединение. Например, третичные нитросоединения нельзя получить из соответствующих алкилгалогенидов, но, с другой стороны, первичные амины с третичным алкильным радикалом могут быть получены из нитрилов и соответствующих спиртов, а затем окислены в нитросоединения:



Аналогично получают 2,4,6-трибромонитробензол из доступного 2,4,6-триброманилина; окислителем в данном случае является пероксималеиновая кислота, образующаяся *in situ* из малеинового ангидрида и 90%-го пероксида водорода. Получить целевой продукт прямым нитрованием было бы намного сложнее.



Оксимы альдегидов и кетонов можно непосредственно окислить в нитросоединения. Обычно в качестве окислителя применяют трифторпероксиуксусную кислоту или оксид азота(IV), например:



Кислотные свойства. Первичные и вторичные алифатические нитросоединения за счет сильного электроноакцепторного действия нитрогруппы обладают заметными СН-кислотными свойствами. В растворах щелочей нитросоединения образуют соли — *нитронаты*. При подкислении растворов нитронатов образуются *аци*-формы нитросоединений, называемые *нитроновыми кислотами*. Нитроновые кислоты являются таутомерами нитросоединений (см. 24.3.2). Таутомерное равновесие сильно смещено в сторону нитросоединений; например, для 2-нитропропана соотношение *аци*-формы и нитроформы составляет 1 : 3000.

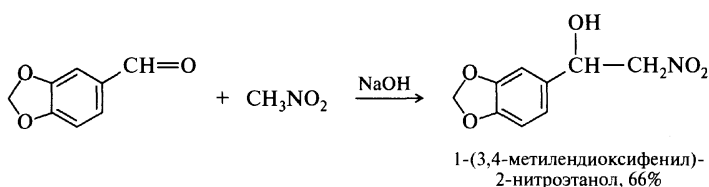


С увеличением числа нитрогрупп кислотность нитроалканов сильно возрастает:

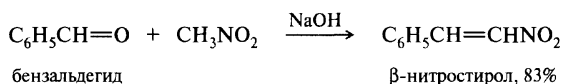
Нитроалканы	Нитрометан	Динитрометан	Тринитрометан
pK_a	10,6	3,6	0,17

Ароматические полинитросоединения (тринитробензол, 2,4,6-тринитротолуол, 2,4,6-тринитрофенол, 2,4,6-тринитрорезорцин) образуют комплексы с переносом заряда со многими ароматическими соединениями. Эти молекулярные комплексы образуются по донорно-акцепторному механизму: π -электронная система ароматического углеводорода выступает в качестве донора электронов, а нитросоединение — в роли акцептора. Ароматические кольца в молекулярных комплексах расположены в параллельных плоскостях. Комплексы имеют более глубокую окраску, чем исходные соединения, и поглощают свет в ближней ультрафиолетовой или видимой области спектра. Некоторые молекулярные комплексы — устойчивые соединения с четкими температурами плавления, благодаря чему их используют для идентификации, выделения и очистки ароматических углеводородов, аминов, фенолов, простых эфиров (см. 15.4.4).

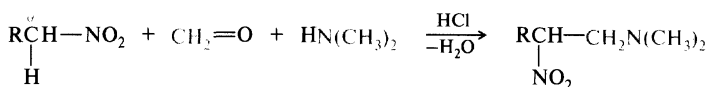
Конденсация с карбонильными соединениями. Первичные и вторичные нитросоединения в качестве метиленовой компоненты способны присоединяться к альдегидам и кетонам с образованием нитроспиртов:



Конденсация протекает в присутствии основных катализаторов по механизму нуклеофильного присоединения и часто сопровождается отщеплением воды, что приводит к ненасыщенным нитросоединениям:

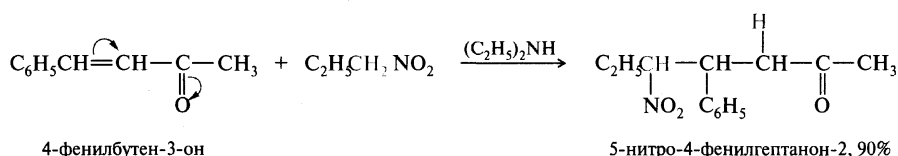


Аминометилирование. При взаимодействии нитроалканов с формальдегидом и вторичными или первичными аминами в α -положение относительно нитрогруппы вводится аминометильная группировка:



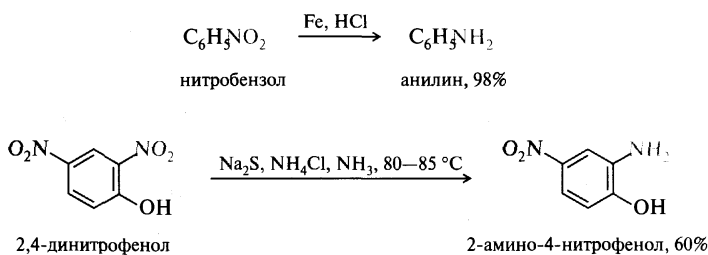
Это превращение, известное как **реакция Манниха** (1912), характерно не только для нитросоединений, но и для соединений других классов, имеющих СН-кислотные центры — альдегидов и кетонов, производных карбоновых кислот, алкинов, а также спиртов, фенолов, тиолов и др.

Присоединение к α,β -ненасыщенным карбонильным соединениям. Первичные и вторичные алифатические нитросоединения способны в присутствии оснований присоединяться к α,β -ненасыщенным карбонильным соединениям и к другим веществам с активированной к нуклеофильному присоединению кратной углерод-углеродной связью; например:

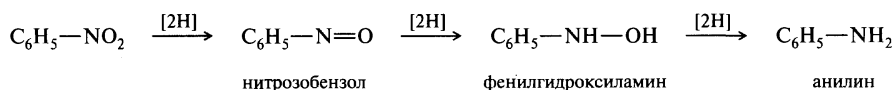


Реакция является примером нуклеофильного присоединения по двойной связи (см. 8.4.2). В реакции такого типа вступают не только нитросоединения, но и другие СН-кислоты — малоновый и цианоуксусный эфиры, 1,3-дикетоны и т. п.

Восстановление. При восстановлении нитросоединений образуются первичные амины. Реакция впервые была осуществлена русским химиком Н. Н. Зининым (1842) и носит его имя. Для восстановления используют разнообразные реагенты. Нитросоединения восстанавливают металлами — железом, оловом, цинком, амальгамированным алюминием; реакции проводят в кислой или щелочной среде. Для получения аминов из нитросоединений используют каталитическое гидрирование. Хорошими восстановителями нитросоединений являются также сероводород и сульфиды, соли железа(II) и олова(II), комплексные гидриды металлов. При использовании рассчитанного количества сульфида аммония можно добиться селективного восстановления одной из двух нитрогрупп в динитросоединениях:

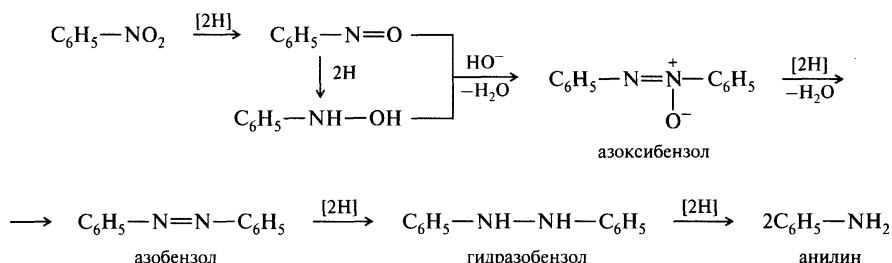


В зависимости от pH среды в процессе восстановления нитросоединений образуются разные промежуточные продукты. Так, при восстановлении нитробензола в кислой среде последовательно образуются нитрозобензол, фенилгидроксиламин и анилин:



В щелочной среде восстановление протекает несколько сложнее. Первоначально образовавшиеся нитрозобензол и фенилгидроксиламин конденсиру-

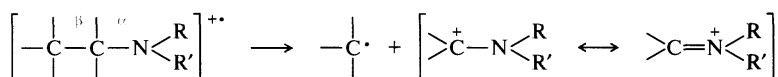
ются друг с другом в азоксибензол, который затем восстанавливается последовательно в азобензол, гидразобензол и анилин:



21.7. Спектральная идентификация аминов и нитросоединений

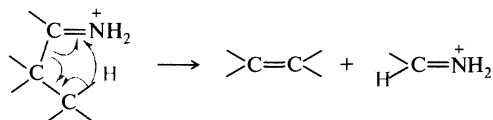
Масс-спектрометрия. Интенсивность пика молекулярного иона в спектрах алифатических аминов низкая, а в спектрах циклических и ароматических аминов — высокая.

Основным процессом фрагментации алифатических аминов является расщепление β -углерод-углеродных связей, приводящее к стабилизированным ионам с преимущественной локализацией заряда на азоте:



В спектрах первичных аминов с неразветвленной цепью пик иона $\text{CH}_2=\text{NH}_2^+$ с m/z 30, образующийся в результате β -распада, является самым интенсивным; его наличие служит одним из доказательств первичных аминов. У первичных аминов также обычно наблюдается пик иона $[\text{M} - 1]^+$. У вторичных и третичных аминов фрагментация вышеприведенного типа идет по всем β -связям с образованием ионов $[\text{>C}=\text{NHR}]^+$ и $[\text{>C}=\text{NRR'}]^+$, причем преимущественно отщепляется самая большая цепь. При расщеплении более удаленных связей, чем β -углерод-углеродные, образуются фрагменты, в которых положительный заряд остается на цепи, содержащей азот. В целом для аминов характерна гомологическая серия ионов $[\text{C}_n\text{H}_{2n+2}\text{N}]^+$ с m/z 30, 44, 58, 72, Кроме этого, образуются углеводородные катионы типа $[\text{C}_n\text{H}_{2n+1}]^+$.

Если в радикале амина содержится более двух атомов углерода, то возможна вторичная фрагментация путем перегруппировки с отщеплением алкена:



В масс-спектре изобутилметиламина (рис. 21.1) следует отметить низкую интенсивность пика молекулярного иона с m/z 87. При его фрагментации наиболее интенсивный пик иона $[\text{M} - 43]^+$ с m/z 44 возникает в результате отрыва

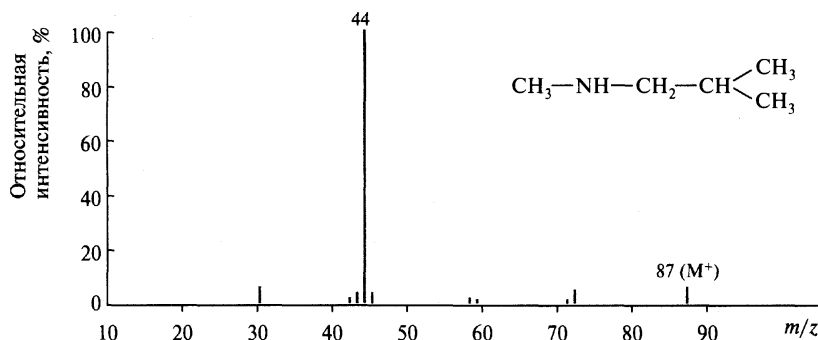
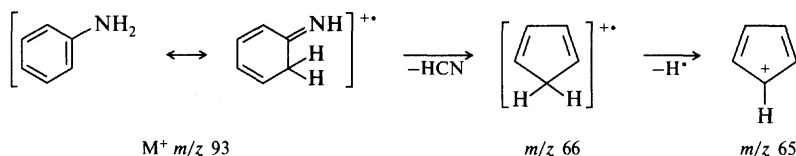


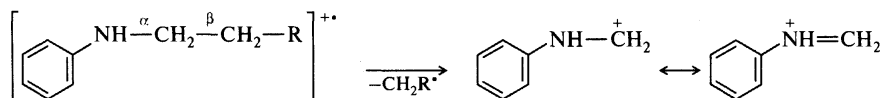
Рис. 21.1. Масс-спектр изобутилметиламина

изопропильного радикала. Менее интенсивен пик иона $[\text{M} - 15]^+$ с m/z 72, появление которого связано с отрывом метильного радикала.

В ароматических аминах отщепление атома водорода от аминогруппы приводит к сравнительно интенсивному пику иона $[\text{M} - 1]^+$. Один из основных процессов фрагментации — элиминирование нейтральной молекулы HCN и последующее элиминирование атома водорода, что приводит к характерным пикам ионов с m/z 66 и 65:



В алкилариламинах происходит распад β -связи по отношению к азоту с образованием иммониевого иона:



Интенсивность пика иона M^+ алифатических нитросоединений низкая, ароматических — высокая. Для идентификации нитросоединений используется интенсивный пик с m/z 30 (NO^+) и менее интенсивный пик с m/z 46 (NO_2^+). Для алифатических нитросоединений характерны ионы углеводородных фрагментов, начиная с $[\text{M} - \text{NO}_2]^+$. Для нитробензола пик иона $[\text{M} - \text{NO}_2]^+$, обусловленный элиминированием радикала NO_2^+ , самый интенсивный в спектре.

Для обнаружения атомов азота в соединениях пользуются азотным правилом: в молекулах с нечетным числом атомов азота молекулярная масса должна быть нечетной, молекула с четной молекулярной массой либо не содержит азота, либо число атомов азота четное.

ИК-спектроскопия. Положение полос поглощения аминогрупп в спектре определяется условиями съемки спектров (в твердом виде, жидком состоянии, в растворах или газовой фазе) и зависит от того, является ли аминогруппа свободной (неассоциированной) или она участвует в образовании меж- и внутри-молекулярных водородных связей.

Полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями связей N—H, проявляются в ИК-спектрах в области 3500—3200 см⁻¹. Первичные амины имеют две полосы поглощения. Более высокочастотная обусловлена асимметричными валентными колебаниями N—H, менее высокочастотная — симметричными. В спектрах аминов в разбавленных растворах в инертных растворителях эти две узкие полосы наблюдаются при ~3500 и ~3400 см⁻¹. Вторичные амины имеют одну полосу поглощения, соответствующую валентным колебаниям N—H. Для алифатических аминов в инертных растворителях она наблюдается в области 3350—3310 см⁻¹, в спектрах смешанных аминов Ar—NH—Alk полоса поглощения N—H расположена при более высоких частотах ~3450 см⁻¹).

Если аминогруппа участвует в меж- или внутримолекулярной водородной связи (в твердом или жидком состоянии, в концентрированных растворах), то полосы поглощения валентных колебаний N—H смещаются в низкочастотную сторону. Однако это смещение не столь значительно, как для гидроксильной группы. Ассоциированные первичные амины дают полосы поглощения в областях 3420—3330 см⁻¹ ($\nu_{as} \text{NH}_2$) и 3330—3250 см⁻¹ ($\nu_s \text{NH}_2$), вторичные — в области 3300—3150 см⁻¹. При неполной ассоциации можно наблюдать одновременно полосы свободной и ассоциированной аминогруппы, поэтому в области 3500—3200 см⁻¹ может быть более двух полос, характерных для первичных аминов, и более одной полосы, характерной для вторичных.

Деформационные колебания аминогруппы наблюдаются в области 1650—1500 и 950—650 см⁻¹. Первичные амины имеют полосы поглощения плоских деформационных колебаний средней интенсивности 1650—1580 см⁻¹, вторичные — слабой интенсивности в интервале 1600—1500 см⁻¹. При образовании водородных связей частоты деформационных колебаний повышаются.

Амины имеют также полосы поглощения валентных колебаний C—N. В алифатических аминах этим колебаниям соответствует поглощение в области 1250—1020 см⁻¹ средней интенсивности, в ароматических аминах — интенсивное поглощение в интервале частот 1340—1260 см⁻¹.

Взаимодействие аминов с кислотами вызывает сильные изменения в спектрах. В солях первичных аминов колебаниям N—H соответствует широкая сильная полоса в области 3100—2600 см⁻¹. Соли вторичных и третичных аминов имеют интенсивное поглощение в области 2700—2250 см⁻¹. Соли аминов можно дополнительно идентифицировать по деформационным колебаниям. Соли первичных аминов поглощают в области 1600—1575 и 1550—1500 см⁻¹, соли вторичных аминов — в диапазоне 1620—1560 см⁻¹.

Нитросоединения характеризуются двумя интенсивными полосами поглощения асимметричных и симметричных валентных колебаний нитрогруппы. Для алифатических нитросоединений эти полосы поглощения находятся в интервале 1565—1545 см⁻¹ ($\nu_{as} \text{NO}_2$) и 1385—1360 см⁻¹ ($\nu_s \text{NO}_2$). При сопряжении частоты колебаний нитрогруппы понижаются; для ароматических нитросоединений они наблюдаются в интервале 1550—1510 и 1360—1300 см⁻¹ соответственно. Для ароматических нитросоединений характерна интенсивная полоса валентных колебаний C—N в интервале 870—840 см⁻¹.

На рис. 21.2 и 21.3 в качестве примеров приведены спектры алифатического (гексиламин) и ароматического (*o*-толуидин) аминов.

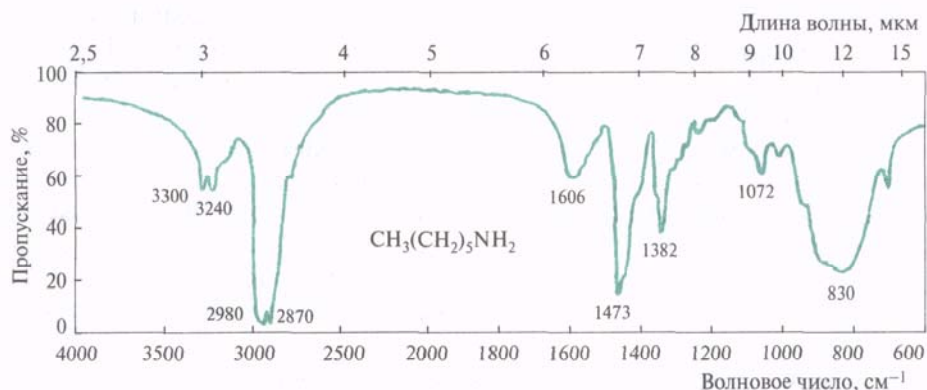


Рис. 21.2. ИК-спектр гексиламина (жидкая пленка):

валентные колебания: $\nu_{\text{as N-H}}$ 3300 cm^{-1} ; $\nu_{\text{s N-H}}$ 3240 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C-H}}$ 2980—2870 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C-N}}$ 1072 cm^{-1} ;
деформационные колебания: $\delta_{\text{N-H}}$ 1606 cm^{-1} ; $\delta_{\text{C-H}}$ 1473 и 1382 cm^{-1} ; $\delta_{\text{N-H}}$ (внеплоскостные) 830 cm^{-1}

Спектроскопия ПМР. Сигналы протонов группы NH алифатических и циклических аминов наблюдаются в интервале 0,5—3,0 м. д., ароматических аминов — при 3,0—5,0 м. д. Поскольку амины могут образовывать водородные связи, положение сигналов зависит от концентрации амина, природы растворителя и температуры. Протоны NH-группы могут обмениваться на дейтерий, и при добавлении к образцу тяжелой воды D_2O эти сигналы исчезают.

Аминогруппа, находящаяся в сопряжении с бензольным кольцом, повышает электронную плотность в *орто*- и *пара*-положениях кольца, что приводит к экранированию соответствующих протонов и смещению их сигналов в более сильное поле по сравнению с бензолом. Нитрогруппа, будучи сильным электроноакцептором, снижает электронную плотность ароматического кольца,

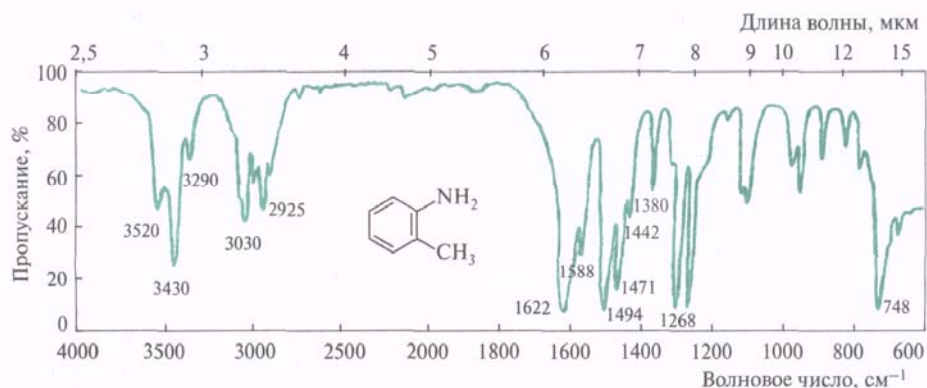


Рис. 21.3. ИК-спектр *о*-толуидина (жидкая пленка):

валентные колебания: $\nu_{\text{as N-H}}$ 3520 cm^{-1} ; $\nu_{\text{s N-H}}$ 3430 cm^{-1} ; $\nu_{\text{N-H}}$, связанной водородной связью, 3290 cm^{-1} ; $\nu_{\text{Cар-H}}$ 3030 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C-H}}$ 2925 cm^{-1} ; $\nu_{\text{Cар-Cар}}$ 1588, 1494 и 1471 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C-N}}$ 1268 cm^{-1} ;
деформационные колебания: $\delta_{\text{N-H}}$ 1622 cm^{-1} ; $\delta_{\text{C-H}}$ 1442 и 1380 cm^{-1} ; $\delta_{\text{Cар-H}}$ 748 cm^{-1}

что приводит к дезэкранированию ароматических протонов и смещению их сигналов в более слабое поле. Например, в спектре нитробензола сигналы *o*-, *m*- и *p*-протонов смещены относительно бензола соответственно на 0,93; 0,21 и 0,33 м. д. в сторону слабого поля.

В спектрах ПМР как аминов, так и нитросоединений, сигналы ароматических протонов представляют собой сложные мультиплеты.

Электронная спектроскопия. Алифатические амины в УФ- и видимой области не поглощают. Спектры нитроалканов характеризуются двумя максимумами: интенсивным коротковолновым, соответствующим разрешенному $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходу ($\lambda_{\max} \sim 210$ нм, $\epsilon \sim 15\,000$), и слабым длинноволновым, обусловленным запрещенным $n \rightarrow \pi^*$ -переходом ($\lambda_{\max} \sim 275$ нм, $\epsilon \sim 20$).

Сопряжение amino- или нитрогрупп с бензольным кольцом приводит к значительному батохромному смещению полос поглощения бензола с увеличением их интенсивности. Полагают, что наряду с локальным $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходом бензольного кольца в данное поглощение вносит вклад переход с переносом заряда либо от донорной группы в кольцо (анилин), либо с кольца на акцепторную группу (нитробензол). Анилин и нитробензол в ближней УФ-области имеют по две полосы поглощения: анилин — 230 нм ($\epsilon\,8600$) и 280 нм ($\epsilon\,1430$); нитробензол — 252 нм ($\epsilon\,9500$) и 280 нм ($\epsilon\,1000$).

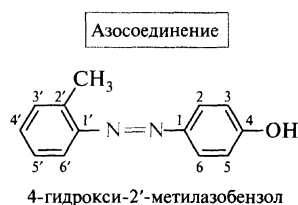
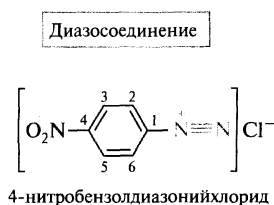
Глава 22

ДИАЗО- И АЗОСОЕДИНЕНИЯ

22.1. Общая характеристика

Диазо- и *азосоединения* — родственные классы, которые характеризуются наличием *азогруппы*, представляющей собой группировку из двух атомов азота, соединенных двойной или тройной связью.

В молекулах диазосоединений азогруппа соединена с одним углеводородным радикалом, в молекулах азосоединений — с двумя.

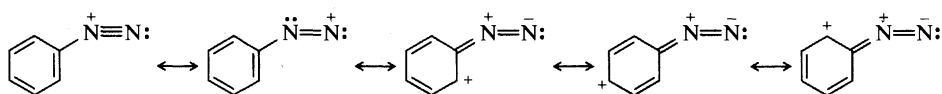


Несмотря на то что многие из этих соединений неустойчивы, они имеют большое практическое значение. Диазосоединения — высокореакционные вещества, благодаря чему нашли применение в органическом синтезе. Азосоединения широко используются в качестве красителей. Появление синтетических азокрасителей в середине XIX в. было одним из первых крупных практических достижений в области органической химии, что сделало химию производительной силой и послужило стимулом к дальнейшему развитию этой науки.

22.2. Ароматические диазосоединения

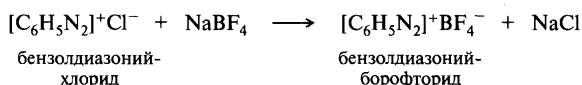
Более значимыми в практическом отношении являются диазосоединения ароматического ряда. Общая формула ароматических диазосоединений ArN_2X , где X — анион сильной кислоты или ковалентно связанная группа, например, гидроксильная. Строение диазосоединения существенно зависит от характера частицы X . В тех случаях, когда она представляет собой анион сильной кислоты (HSO_4^- , Cl^- , ClO_4^-), диазосоединение существует в виде ионно построенной соли диазония.

Атомы азота в катионе диазония линейно расположены в плоскости бензольного кольца. Расстояние между атомами азота приблизительно равно 0,109 нм, т. е. по характеру эта связь приближается к тройной. Положительный заряд в катионе распределен в основном на обоих атомах азота, но частично он компенсируется и за счет π -электронного облака ароматического кольца, и таким образом, можно представить следующие резонансные структуры катиона бензолдиазония:

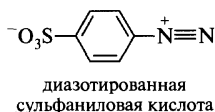


Поскольку первые две структуры вносят наибольший вклад в резонансный гибрид, то катион арилдиазония часто записывается как ArN_2^+ .

Соли диазония (получение см. 21.4.4) устойчивы только при низких температурах (0—5 °C). В сухом виде взрываются даже при низких температурах, поэтому их растворы, как правило водные, готовят по мере надобности и долго не хранят. Комплексы солей диазония с некоторыми кислотами Льюиса — двойные диазониевые соли — сравнительно устойчивы и могут довольно долго сохраняться в сухом виде при комнатной температуре. К ним относятся соли с такими анионами, как BF_4^- , $ZnCl_3^-$, $SbCl_4^-$, $SbCl_6^-$, $HgCl_3^-$, $FeCl_4^-$, например:



Соли диазония, получаемые из ариламиносульфоновых кислот, существуют в виде диполярных ионов; вероятно, поэтому многие из них малорастворимы в воде.

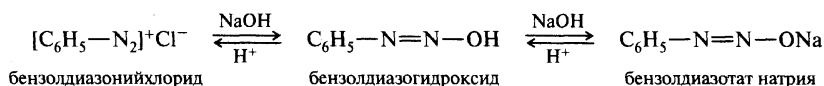


В тех случаях, когда в роли X выступают сильные нуклеофилы, такие, как HO^- , CH_3COO^- , $N\equiv C^-$ и др., диазосоединение имеет ковалентное строение:



Строение диазосоединений зависит от pH среды: в кислой среде они существуют в виде солей диазония, при подщелачивании раствора соли диазония превращаются в ковалентно построенные *диазогидроксиды*. Диазогидроксиды обладают кислотными свойствами, поэтому при дальнейшем добавлении ще-

лочи они отщепляют протон и образуют соли — **дiazотаты**. При подкислении растворов diaзотатов снова образуются diaзогидроксиды и соли diaзония:

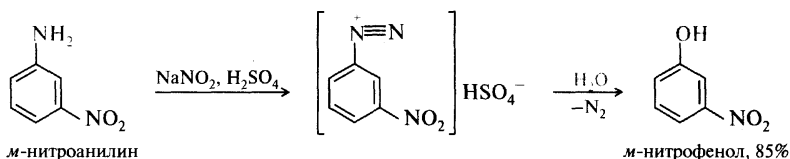


Соли арилдiazония обладают высокой реакционной способностью. Они подвергаются двум типам превращений: с выделением молекулы азота и без выделения азота, т. е. с сохранением группировки $-\text{N}=\text{N}-$.

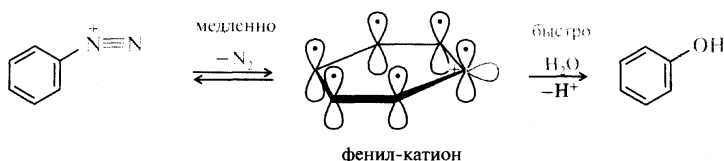
22.2.1. Реакции солей арилдiazония с выделением азота

Реакции, в результате которых diaзогруппа замещается другими группировками, имеют большое синтетическое применение, поскольку позволяют в довольно мягких условиях ввести в ароматическое кольцо те функциональные группы, введение которых иными способами было бы сопряжено со значительными трудностями или просто неосуществимо. Кроме того, с помощью этих реакций можно получать производные ароматических углеводородов с таким взаимным расположением функций, которого нельзя достичь, используя непосредственно реакции электрофильного замещения. Реакции с выделением азота могут протекать по ионному или радикальному механизмам.

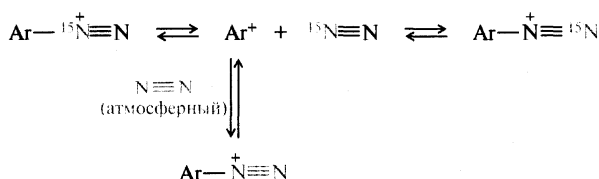
Замена diaзогруппы на гидроксильную группу. При нагревании водных растворов арилдiazониевых солей, даже до комнатной температуры, происходит выделение азота и образуются соответствующие фенолы. Во многих случаях выходы в этой реакции высокие, поэтому она может служить препаративным способом получения фенолов. Во избежание замены diaзогруппы другими нуклеофилами реакцию обычно проводят с использованием серной кислоты, анионы которой обладают низкой нуклеофильностью, как это показано на примере получения *m*-нитрофенола из доступного *m*-нитроанилина:



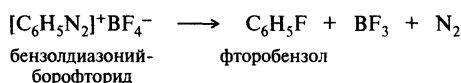
Реакция протекает по механизму мономолекулярного арильного нуклеофильного замещения S_N1_{Ar} , который в основном характерен именно для солей diaзония. На первой, медленной, стадии катион diaзония обратимо диссоциирует с образованием арил-катиона (в частности, фенол-катиона) и молекулы азота. На второй стадии крайне неустойчивый арил-катион быстро соединяется с нуклеофилом. Неустойчивость арил-катиона обусловлена невозможностью участия π -электронов ароматического кольца в делокализации положительного заряда, так как *p*-орбитали кольца не могут взаимодействовать с расположенной в плоскости σ -скелета вакантной sp^2 -гибридной орбиталью:



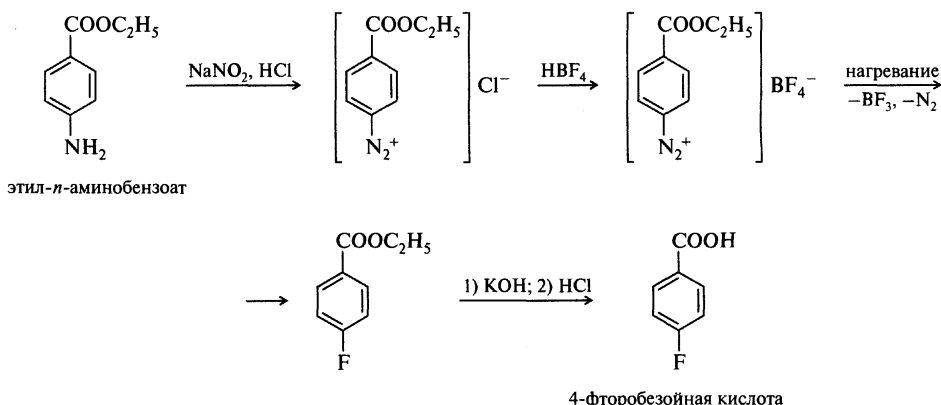
Одним из доказательств такого механизма является то, что скорость реакции описывается уравнением первого порядка, т. е. зависит только от концентрации диазониевого катиона и не зависит от концентрации нуклеофила. Обратимость первой стадии доказана на примере реакции с солью диазония, меченной по одному из атомов азота. Возвращенная из реакции соль диазония содержала меченый атом азота как непосредственно у кольца, так и на периферии. Такое могло произойти лишь в том случае, когда молекула азота предварительно отрывается от ароматического кольца. Интересно, что при высоком давлении атмосферный азот способен соединяться с катионом диазония, и это, в свою очередь, также подтверждает обратимый характер первой стадии реакции:



Замена диазогруппы на фтор. При нагревании сухих борофторидов арилдиазония образуются арилфториды:

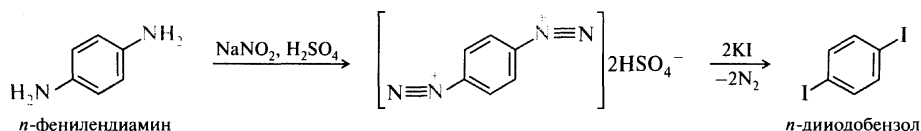


Эта реакция, называемая реакцией Шимана, — один из лучших способов введения фтора в ароматическое кольцо. Полагают, что она также протекает по ионному механизму с образованием промежуточного арил-катиона. Примером служит получение 4-фторобензойной кислоты, исходя из этил-*n*-аминобензоата (анестезина), с общим выходом 70% в расчете на исходный эфир:

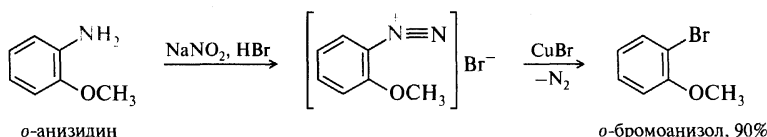
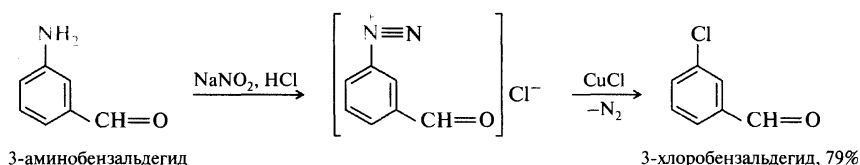


Замена диазогруппы на иод. При добавлении к растворам солей арилдиазония растворимой соли иодоводородной кислоты образуются соответствующие арилиодиды. Реакции, как правило, протекают гладко и с хорошими вы-

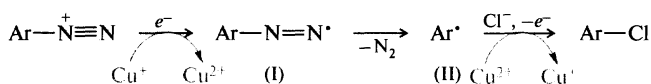
ходами. Например, из *n*-фенилендиамин практически с количественным выходом получают *n*-диодобензол, который другими методами получить довольно трудно:



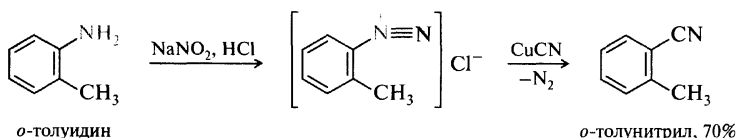
Замена диазогруппы на хлор или бром. Для получения хлоро- или бромопроизводных соли диазония нагревают в присутствии солей меди(I) — CuCl или CuBr соответственно. Ниже приведены схемы реакций, в результате которых аминогруппа в ароматическом кольце замещается на хлор или бром:



Обе реакции протекают по радикальному механизму. Ион Cu⁺ легко окисляется в ион Cu²⁺, отдавая один электрон катиону диазония. Последний превращается при этом в свободный радикал (I), который отщепляет молекулу азота, образуя арил-радикал (II). При последующем взаимодействии арил-радикала (II) с галогенид-ионом образуется конечный арилгалогенид. Отщепившийся на последней стадии электрон затрачивается на восстановление иона Cu²⁺, за счет чего происходит регенерация катализатора.

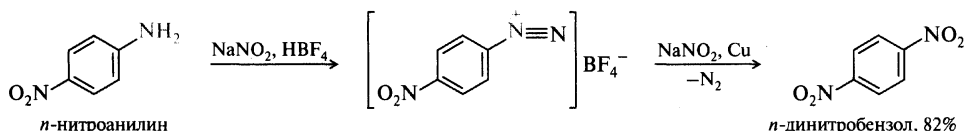


Замена диазогруппы на цианогруппу. При обработке растворов ароматических солей диазония цианидом меди(I) образуются арилнитрилы (арилцианиды):

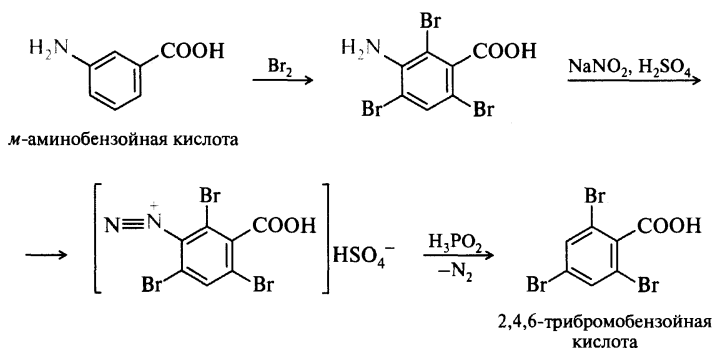


Замена диазогруппы на нитрогруппу. Реакцию проводят, добавляя твердый борофторид арилдиазония к раствору нитрита натрия, в котором суспендирован медный порошок. Этот способ позволяет ввести нитрогруппу в такие

положения ароматического кольца, которые недоступны для прямого нитрования, например:

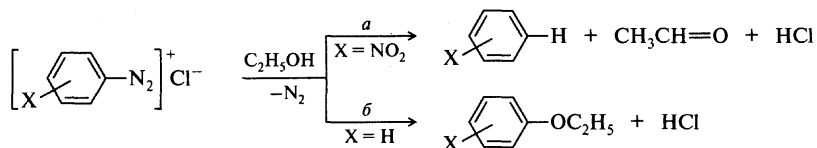


Замена диазогруппы на водород. При действии на соли арильдазония такого восстановителя, как фосфорноватистая кислота H_3PO_2 , происходит замещение диазогруппы на атом водорода. В качестве примера приведена схема получения 2,4,6-трибромобензойной кислоты, которую невозможно получить прямым бромированием бензойной кислоты:



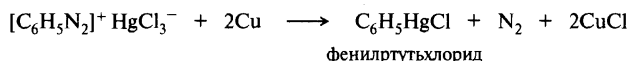
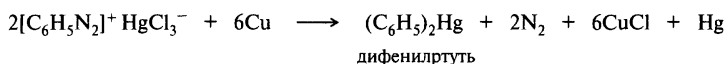
Вначале исходную *m*-аминобензойную кислоту бромруют, при этом аминогруппа — сильный активатор бензольного кольца и ориентант I рода — обеспечивает введение в ароматическое кольцо трех атомов брома. Затем осуществляют диазотирование аминогруппы, а полученную соль диазония обрабатывают раствором фосфорноватистой кислоты. Выход конечного продукта в расчете на исходную аминокислоту составляет 70—80%.

Для восстановления солей диазония применяют также низшие спирты — метанол и этанол. При этом спирты окисляются в соответствующие альдегиды. Процесс протекает по радикальному механизму, побочно в этой реакции по ионному механизму образуются алкилариловые эфиры. Масштаб побочной реакции зависит от строения исходной соли диазония: если в ароматическом кольце имеются электроноакцепторные заместители, то практически полностью преобладает реакция восстановления (*a*); в отсутствие таких заместителей в значительной степени происходит замещение диазогруппы на алкокси-группу (*б*):



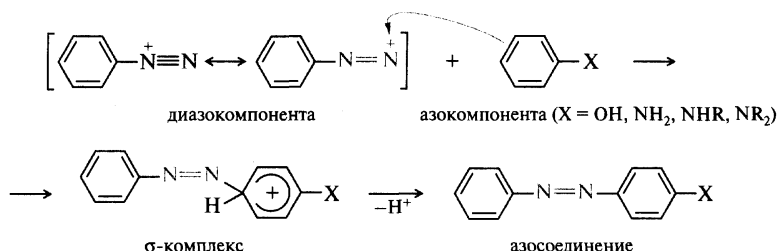
Замена диазогруппы на металл. Из солей диазония можно получить органические соединения некоторых металлов. Например, при восстановлении

медью двойных ртутных солей получают ртутьорганические соединения (реакция Несмеянова):



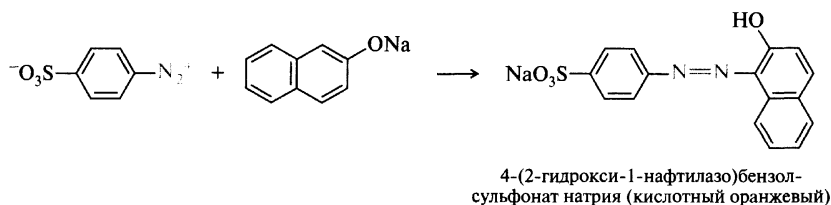
22.2.2. Реакции солей арилдиазония без выделения азота

Азосочетание. В результате реакции азосочетания солей арилдиазония с ароматическими аминами или фенолами образуются азосоединения. Реакция протекает по механизму электрофильного замещения, электрофилом здесь является диазокатион. Из-за большого объема диазокатиона реакция азосочетания главным образом проходит в *пара*-положение, а если оно занято, то диазокатион атакует *орто*-положение. Соль диазония (электрофильный реагент) в этой реакции называется *диазокомпонентой*, а фенол или амин (ароматический субстрат) — *азокомпонентой*:

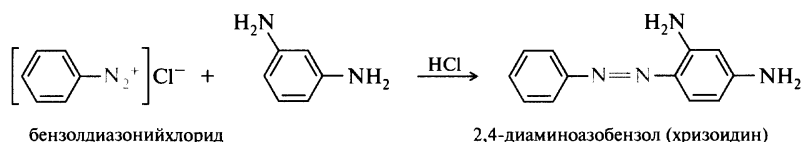


Образующиеся в результате реакций азосочетания вещества окрашены; многие из них используются как красители и кислотно-основные индикаторы.

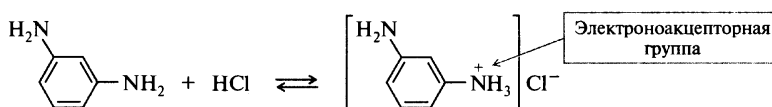
Азосочетание с фенолами проводят в слабощелочной среде (pH 8–10). При этих значениях pH фенол превращается в феноксид-ион, анионный центр которого проявляет положительные мезомерный и индуктивный эффекты и является одним из самых сильных электронодоноров и соответственно активаторов бензольного кольца по отношению к электрофильной атаке. Указанный интервал значений pH оптимален. При более низкой щелочности раствора концентрация ионизированных молекул будет небольшой, что приведет к снижению скорости реакции, в то же время при более высоких значениях pH соль арилдиазония превращается в диазогидроксид, который уже не проявляет свойств электрофильной частицы и, следовательно, не будет вступать в реакцию азосочетания. В качестве примера сочетания в щелочной среде приведено взаимодействие диазотированной сульфаниловой кислоты с β-нафтолом, приводящее к образованию красителя **кислотного оранжевого**:



Азосочетание с ароматическими аминами проводят в более широком интервале значений pH (4—10). Амин в реакцию азосочетания вступает только в непротонированной форме:

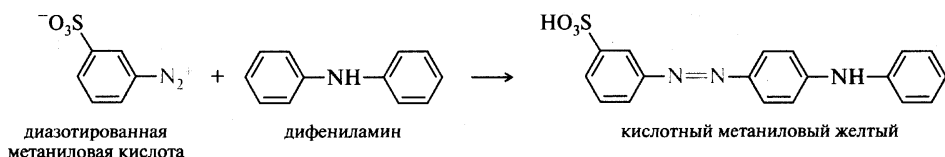


В слабокислой среде амин находится в равновесии со своей протонированной формой, при этом концентрация свободного основания достаточно высока, что обеспечивает протекание реакции азосочетания:

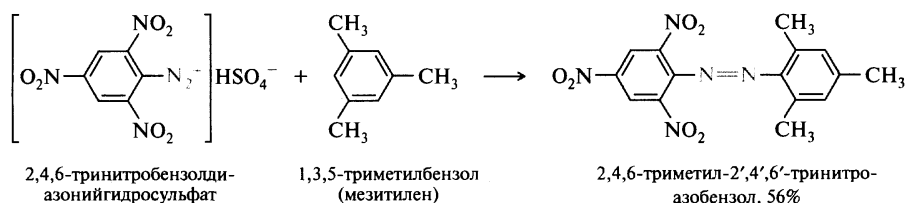


В сильнокислой среде амин полностью протонирован, образовавшаяся аммониевая группа является сильным электроноакцептором и дезактивирует ароматическое кольцо по отношению к реакции азосочетания. Азосочетание в нейтральной и слабощелочной средах проводят с теми аминами, которые при этих условиях хорошо растворимы в воде.

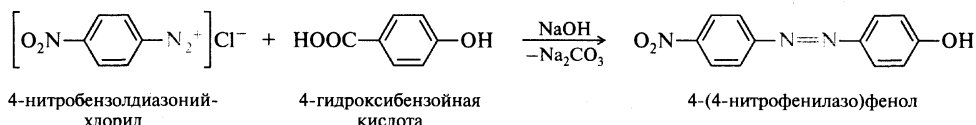
С некоторыми аминами азосочетание проводят в присутствии поверхностно-активных веществ для того, чтобы эмульгировать нерастворимый в воде амин. Так, дифениламин — очень слабое нерастворимое в воде основание, поэтому азосочетание с ним по одной из методик проводят в присутствии эмульгатора (зеленого мыла):



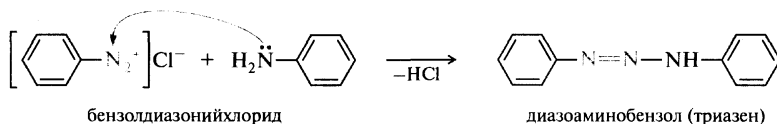
В солях диазония, имеющих в кольце сильные электроноакцепторные заместители, положительный заряд в значительной степени локализован на диазогруппе. Такие соли как более сильные электрофильные реагенты с большей скоростью вступают в реакцию азосочетания, иногда они сочетаются даже с такими субстратами, у которых отсутствуют сильные электронодонорные группы. Сказанное иллюстрируется примером сочетания с углеводородом мезитиленом:



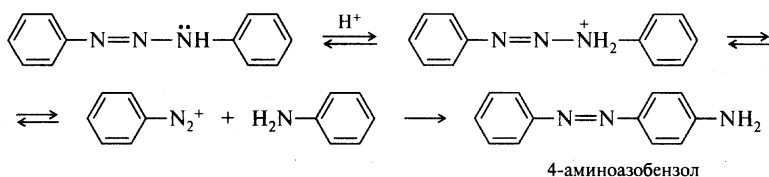
В процессе азосочетания может происходить электрофильное замещение сульфо- и карбоксильной групп, например:



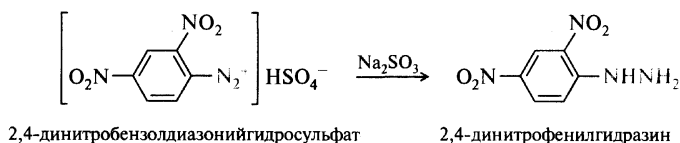
Образование триазенов. *Триазены* (аминоазосоединения) являются продуктами нежелательного процесса в реакции диазотирования, проводимой либо при низких концентрациях минеральной кислоты, либо при добавлении избытка амина. Такое течение реакции следует рассматривать как результат конкуренции за электрофил между двумя нуклеофильными центрами — ароматическим кольцом и аминогруппой:



В сильноокислой среде триазены распадаются на исходные амин и соль диазония или перегруппировываются в азосоединение:

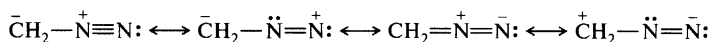


Восстановление. Соли арилдiazония могут быть восстановлены в соответствующие замещенные гидразины. Именно этим способом получают известный реактив для обнаружения альдегидов и кетонов — 2,4-динитрофенилгидразин (см. 18.4.3). Восстановление в этом случае проводят сульфитом натрия, который не затрагивает нитрогруппы:



22.3. Алифатические диазосоединения

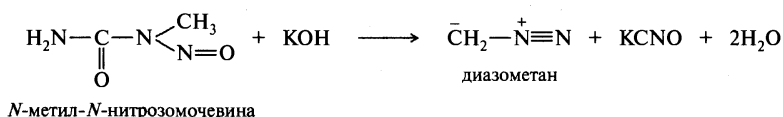
Алифатические диазосоединения (дiazоалканы) по своему строению принципиально отличаются от диазосоединений ароматического ряда. Молекула простейшего алифатического диазосоединения — **дiazометана** — имеет линейное строение. Длина связи азот—азот равна 0,113 нм, что ближе к длине тройной связи; длина связи углерод—азот составляет 0,132 нм и занимает промежуточное положение между длинами двойной и простой связей. Строение diaзометана описывается приведенным ниже набором резонансных структур:



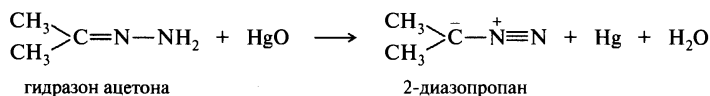
Диазометан CH_2N_2 — один из важнейших диазоалканов — представляет собой газ (т. кип. -24°C) желтого цвета с неприятным запахом, весьма токсичен и взрывоопасен, поэтому в свободном виде его не выделяют, а используют в растворе диэтилового эфира, который готовят непосредственно перед применением. Диазометан в растворе разлагается медленно и при комнатной температуре безопасен в обращении, при $0-5^\circ\text{C}$ раствор диазометана может храниться над твердой щелочью несколько дней.

Этиловый эфир диазоуксусной кислоты, или просто диазоуксусный эфир $\text{N}_2\text{CHCOOC}_2\text{H}_5$, — еще одно важное в синтетическом отношении диазосоединение — представляет собой жидкость желтого цвета, способную перегоняться без разложения (т. кип. 141°C), что свидетельствует о большей стабильности диазосоединений, имеющих в молекуле электроноакцепторные заместители.

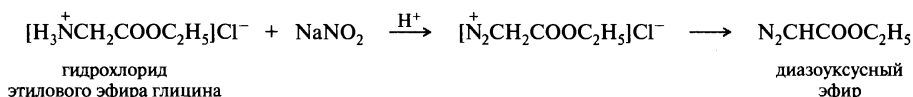
Алифатические диазосоединения получают несколькими способами. Главный из них заключается в расщеплении щелочью *N*-нитрозопроизводных монозамещенных амидов карбоновых, сульфоновых и угольной кислот, например:



Диазоалканы образуются также при окислении гидразонов карбонильных соединений:



Диазоэфиры получают прямым диазотированием α -аминоэфиров, как это показано в синтезе диазоуксусного эфира:

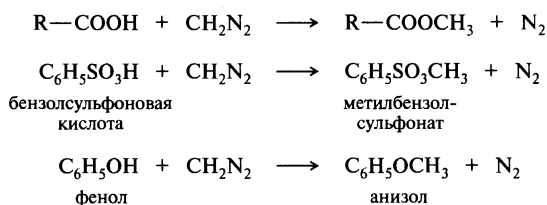


С обычными алкиламинами подобную реакцию провести не удастся из-за крайней неустойчивости алифатических солей диазония (см. 21.4.4).

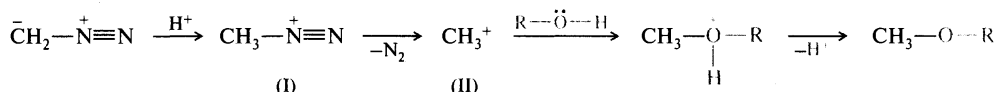
22.3.1. Алкилирующие свойства диазоалканов

Диазоалканы обладают высокой реакционной способностью и широко используются в органическом синтезе, несмотря на необходимость соблюдения повышенных мер предосторожности при работе с ними.

Главным свойством диазометана — наиболее важного представителя диазоалканов — является его способность метилировать в мягких условиях соединения кислотного характера — карбоновые и сульфоновые кислоты, фенолы:

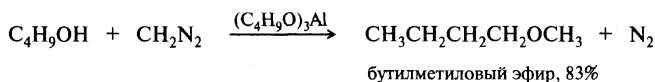


Реакции протекают без катализатора, собственной кислотности алкилируемых соединений вполне достаточно для осуществления реакции. Процесс алкилирования начинается с протонирования молекулы диазометана, в результате чего получается неустойчивый алифатический диазокатион (I), который распадается с выделением азота. Возникший в результате распада нестабильный метил-катион (II) взаимодействует с имеющимися в реакционной среде нуклеофилами:



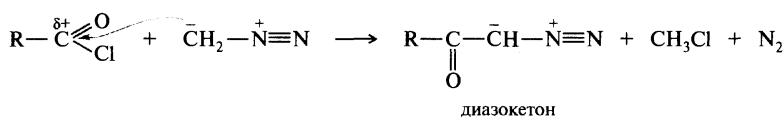
Реакция используется для получения метиловых эфиров соединений, чувствительных к действию кислот или оснований. С помощью этого метода, например, получают метиловые эфиры природных полиненасыщенных высших карбоновых кислот для хроматографических исследований. Применение метода ограничивается неудобством при работе с диазометаном, его ядовитостью и взрывоопасностью.

Спирты из-за низкой кислотности алкилируются диазометаном только в присутствии катализаторов, которыми могут быть различные кислоты Льюиса, например, алкогалаты алюминия:

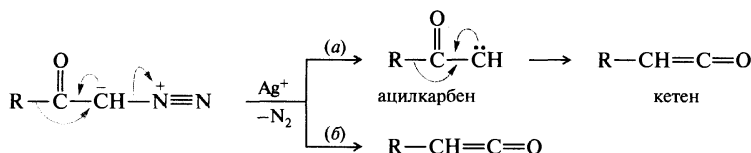


22.3.2. Ацилирование диазоалканов

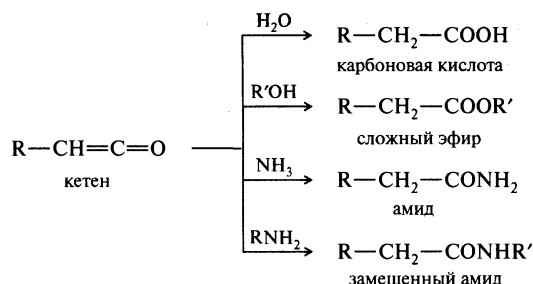
При ацилировании галогенангидридами диазометана, который в этой реакции проявляет нуклеофильные свойства, образуются *диазокетоны*:



Диазокетоны — относительно устойчивые соединения. При действии ионов серебра они отщепляют азот с образованием кетенов (см. 20.3). Такое превращение известно как *реакция Вольфа* (1902). Относительно механизма этой реакции до сих пор нет окончательной ясности. По одним представлениям диазокетон отщепляет молекулу азота и превращается в ацилкарбен — электронодефицитную частицу, которая затем перегруппировывается в кетен (путь *а*). Другой механизм (*б*) предполагает синхронный согласованный процесс, непосредственно приводящий к образованию кетена:



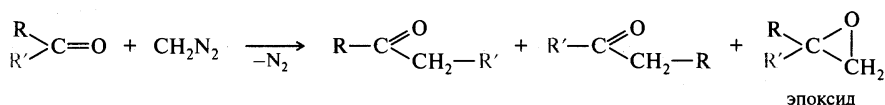
Образовавшийся кетен присоединяет нуклеофил (воду, спирт, аммиак или амин) и превращается в соответствующее ацильное производное:



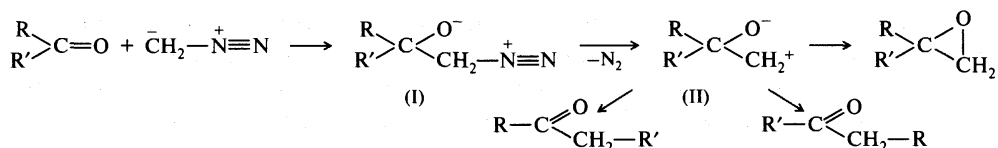
Описанная последовательность реакций называется синтезом Арндта — Айстерта (1935) и используется для превращения карбоновых кислот в их ближайшие гомологи или их производные. Это — один из лучших методов удлинения углеродной цепи, обеспечивающий суммарный выход продукта 50—80%. Таким путем можно получать и гетерофункциональные кислоты, содержащие нитрогруппу, кетонные, сложноэфирные и другие группы, способные восстанавливаться, поскольку ни на одном из этапов не применяются восстановители.

22.3.3. Реакции присоединения диазоалканов

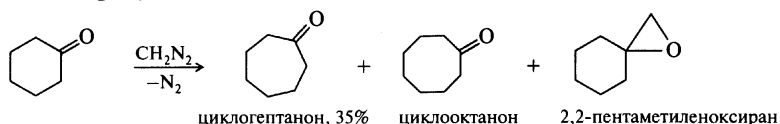
Диазометан как нуклеофильный реагент способен присоединяться к альдегидам или кетонам, в результате чего изменяется углеродный скелет исходной молекулы. В зависимости от строения исходного карбонильного соединения доминирующим продуктом реакции может быть либо кетон, либо эпоксид:



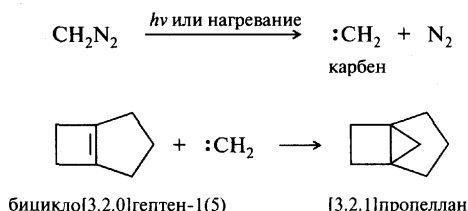
Первоначально в результате нуклеофильного присоединения образуется диполярный ион (I), который после отщепления азота превращается в другой диполярный ион (II). Последний стабилизируется либо за счет миграции алкильной группы, либо за счет замыкания оксиранового цикла:



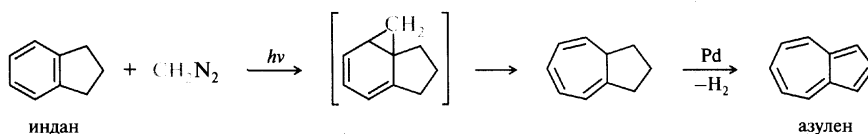
Из альдегидов образуются преимущественно метилкетоны, из альдегидов и кетонов, имеющих электроноакцепторные заместители, — эпексиды. Ниже приведена схема реакции диазометана с циклогексаноном, в которой первоначально образующийся циклогептанон также подвергается атаке диазометаном, в результате чего образуется циклооктанон:



Фотохимический или термический распад диазоалканов приводит к возникновению электронодефицитных частиц — карбенов (см. 7.3). Если разложение диазосоединения проводится в присутствии алкена, то карбен присоединяется к двойной связи с образованием соответствующего циклопропана:



Арены также способны присоединять карбен, однако при этом происходит расширение цикла. Так, реакция внедрения карбена является ключевой стадией в одном из методов синтеза небензоидного ароматического углеводорода азулена:

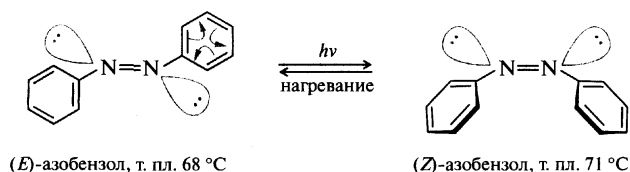


22.4. Азосоединения

Азосоединениями (диазенами) называются соединения, содержащие азогруппу —N=N— , связанную с двумя углеводородными радикалами.

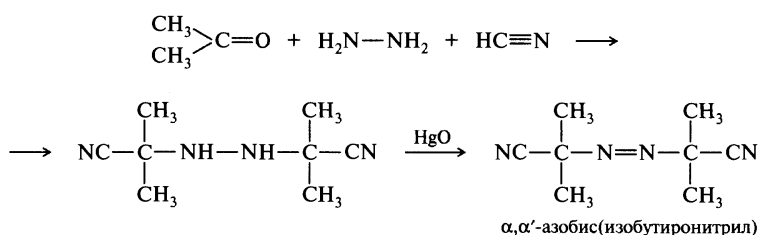
В зависимости от строения углеводородного радикала азосоединения могут быть *алифатическими*, *ароматическими* и *смешанными*. Номенклатура азосоединений изложена ранее (см. 1.3.8).

Атомы азота в азогруппе находятся в sp^2 -гибридном состоянии с расположением неподеленных пар электронов на гибридных орбиталях. Азосоединения способны существовать в виде π -диастереомеров, из них термодинамически более устойчив *E*-изомер. При облучении его УФ-светом он превращается в *Z*-изомер, который при нагревании снова переходит в более устойчивую *E*-форму. Доказано, что в азобензоле термическая изомеризация *Z*-изомера в *E*-изомер происходит в результате пирамидальной инверсии у атома азота (см. 21.4), а не за счет вращения вокруг связи N=N . Молекула (*E*)-азобензола имеет плоское строение, бензольные кольца располагаются в той же плоскости, что и азогруппа, вследствие чего электроны связи N=N вступают в сопряжение с π -электронами бензольных колец. В молекуле *Z*-изомера бензольные кольца из-за пространственных затруднений не могут расположиться в одной плоскости с азогруппой и повернуты на 50° относительно этой плоскости:

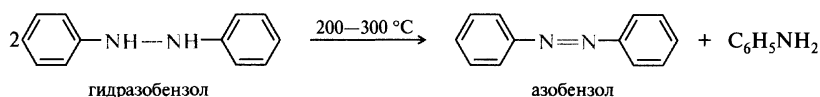


Наиболее важным способом получения ароматических азосоединений является реакция азосочетания (см. 22.2.2). Другие способы основаны, как правило, на реакциях окисления и восстановления азотсодержащих соединений иных классов.

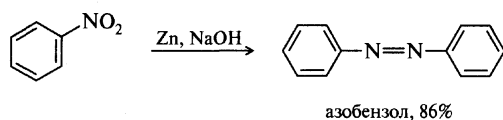
Ароматические и алифатические азосоединения могут быть получены окислением соответствующих 1,2-дизамещенных гидразинов. Метод более приемлем для получения алифатических и смешанных азосоединений. В качестве окислителей используют оксид ртути(II), дихромат и перманганат калия, кислород воздуха. Так, например, получают известный инициатор радикальной полимеризации α, α' -азобис(изобутиронитрил):



Ароматические азосоединения образуются в результате диспропорционирования соответствующих гидразобензолов при нагревании. Часть гидразобензола при этом окисляется в азобензол, другая часть восстанавливается в анилин:

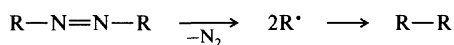


Ароматические азосоединения получают также при неполном восстановлении нитросоединений:

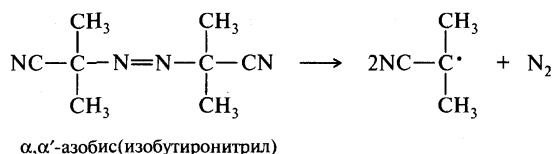


22.4.1. Фотохимический и термический распад

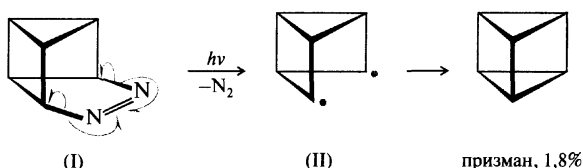
Алифатические азосоединения менее устойчивы, чем ароматические. При нагревании или под воздействием УФ-света они подвергаются гомолитическому распаду с выделением азота и образованием свободных радикалов, которые в дальнейшем могут подвергаться различным превращениям, например, димеризации:



Эта реакция имеет практическое применение. Например, α, α' -азобис(изобутиронитрил) применяется в качестве инициатора радикальной полимеризации, поскольку при нагревании распадается с образованием азота и сравнительно стабильного третичного свободного радикала:

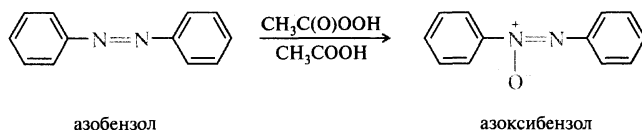


Можно также отметить, что с использованием этой реакции был синтезирован углеводород **призман** — одна из структур, приписывавшихся бензолу в XIX в. («бензол Ладенбурга»). При УФ-облучении азосоединения (I) происходит синхронный гомолитический распад двух связей C—N с образованием бирадикала (II), который затем рекомбинирует в призман:

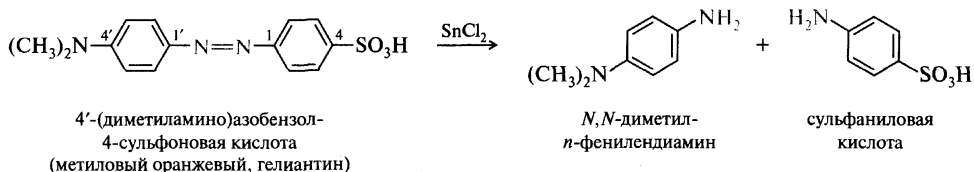


22.4.2. Реакции окисления и восстановления

При окислении азосоединений пероксикислотами образуются азоксисоединения:



Азосоединения восстанавливаются в амины с разрывом связи N=N. В качестве восстановителей в этой реакции используются хлорид олова(II), иодоводородная кислота, сульфит натрия, тетраоксодисульфат натрия $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ и др.:



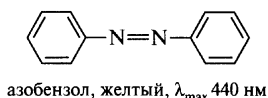
Реакция применяется для установления строения азокрасителей, образующихся в результате азосочетания, так как получаемые при восстановлении амины легче поддаются идентификации, чем исходное азосоединение.

22.4.3. Индикаторные свойства

Еще более ста лет назад окраску веществ связывали с наличием в их структуре так называемых *хромофорных групп*, к которым относятся некоторые ненасыщенные группировки, например, двойные связи C=C, C=O, C=N, N=N, N=O, ароматические фрагменты.

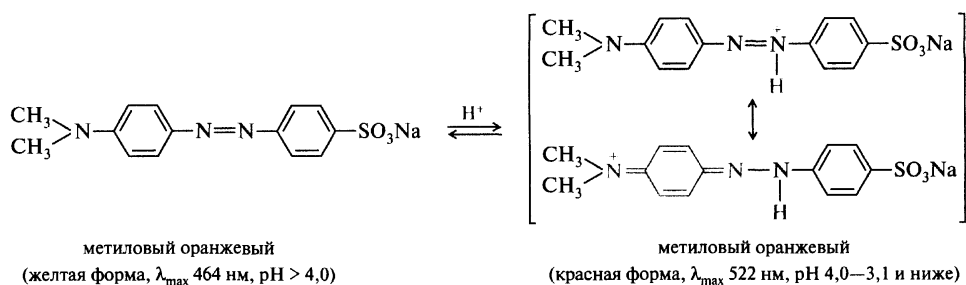
Изолированные хромофоры имеют полосы поглощения в электронном спектре в дальней ультрафиолетовой области (165—200 нм) и являются проз-

рачными в видимой области спектра. Сопряжение одного хромофора с другим вызывает сдвиг полос поглощения в сторону больших длин волн с одновременным увеличением их интенсивности. Окрашенные вещества поглощают в видимой области спектра (400—800 нм). Очевидно, что такие соединения должны иметь в своей структуре длинную цепь сопряжения. Типичным примером окрашенных веществ служат азосоединения, характеризующиеся наличием в структуре в качестве главного хромофора фрагмента азобензола. Сопряженная система азобензола включает два бензольных кольца и азогруппу:

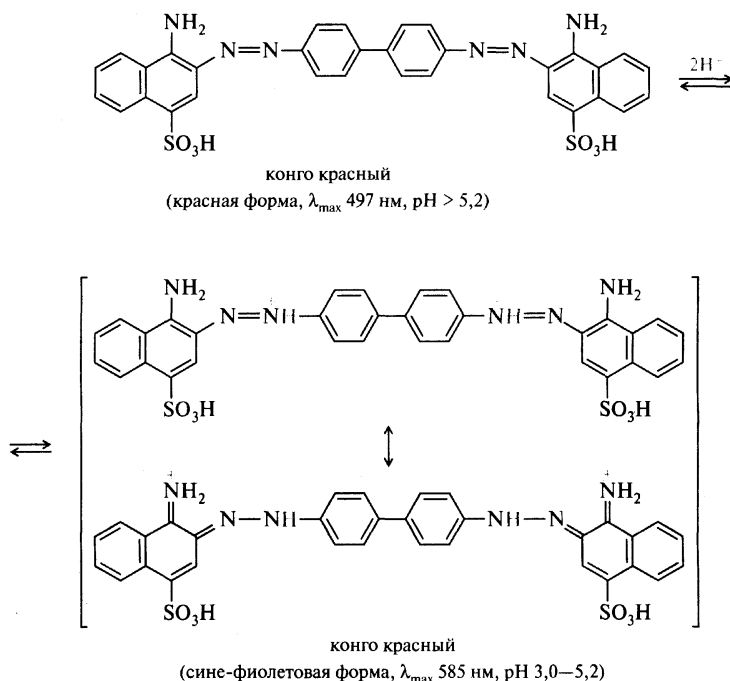


Различные азосоединения в зависимости от длины сопряженной системы могут быть окрашены в желтый, оранжевый, красный, синий и зеленый цвета. Изменению и углублению окраски способствует наличие в структуре *ауксохромов* — атомов или групп атомов, вступающих в p, π - и π, π -сопряжение с π -электронной системой главного хромофора. Наиболее интенсивную окраску имеют те соединения, в которых с главным хромофором сопряжены одновременно электронодонорные и электроноакцепторные группы, находящиеся в *пара*- или *орто*-положении по отношению друг к другу. Примерами таких соединений могут служить **метиловый оранжевый** (гелиантин), имеющий электронодонорную диметиламиногруппу, и электроноакцепторную сульфогруппу, а также метиловый красный, конго красный и др.

Многие ароматические азосоединения при действии кислот и оснований изменяют свою окраску в определенном интервале pH среды, благодаря чему используются в аналитической химии как индикаторы. При изменении pH происходит протонирование или депротонирование молекулы индикатора, что влечет за собой перераспределение электронной плотности в сопряженной системе. Например, индикатор метиловый оранжевый в нейтральной и щелочной средах окрашен в желтый цвет. В кислой среде вследствие протонирования одного из атомов азота происходит изменение в распределении электронной плотности в сопряженной системе молекулы, являющееся причиной изменения желтой окраски на красную. Протонированная форма молекулы метилового оранжевого может быть описана двумя мезомерными структурами, одна из которых хиноидная. Полагают, что изменение окраски в основном обусловлено вкладом хиноидной структуры (выделена цветом):



Аналогично можно объяснить изменение окраски другого распространенного индикатора — **конго красный**:



Ниже приведены структуры еще двух кислотно-основных индикаторов и указаны изменение окраски и интервал pH, в котором оно происходит:



Имеется большое число кислотно-основных индикаторов, относящихся к разным классам окрашенных веществ, интервалы перехода окраски которых перекрывают весь диапазон значений pH. Большую ценность представляют индикаторы с узким интервалом перехода, например нитразиновый желтый.

Часть IV

ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Глава 23

ГИДРОКСИКИСЛОТЫ

23.1. Общая характеристика

В предыдущих главах были рассмотрены важнейшие классы органических соединений, содержащих функциональные группы одного типа, т. е. моно- и полифункциональные соединения. Вещества природного происхождения часто представляют собой *гетерофункциональные* соединения, в молекулах которых имеются различные функциональные группы. В роли таких групп чаще выступают гидроксильная, карбонильная, карбоксильная, а также аминогруппа. Не исключено, что при этом в молекуле может быть и несколько одинаковых функциональных групп (достаточно вспомнить строение глюкозы, знакомое из курса средней школы). Гетерофункциональные соединения, наряду с полифункциональными, играют важную роль в биологических процессах и часто представляют собой действующее начало лекарственных средств.

Различные комбинации только двух функциональных групп приводят к гетерофункциональным классам, наиболее важные из которых представлены в табл. 23.1. Разумеется, возможны и другие сочетания функциональных групп.

В первом приближении химические свойства гетерофункциональных соединений представляют собой сумму свойств, обусловленных каждой группой в отдельности. Однако во многих случаях наличие двух (или более) различных

Таблица 23.1. Некоторые типы сочетания функциональных групп в гетерофункциональных соединениях

Гетерофункциональные классы	Функциональные группы		Представитель	Тривиальное название
Аминспирты и аминофенолы	NH ₂	OH	H ₂ NCH ₂ CH ₂ OH	Коламин
Гидроксикислоты	OH	COOH	HOCH ₂ COOH	Гликолевая кислота
Оксокислоты	>C=O	COOH	CH ₃ C(=O)COOH	Пировиноградная кислота
Аминокислоты	NH ₂	COOH	H ₂ NCH ₂ COOH	Глицин
Гидроксикарбонильные соединения	OH	CH=O	HOCH ₂ CH(OH)CH=O	Глицериновый альдегид

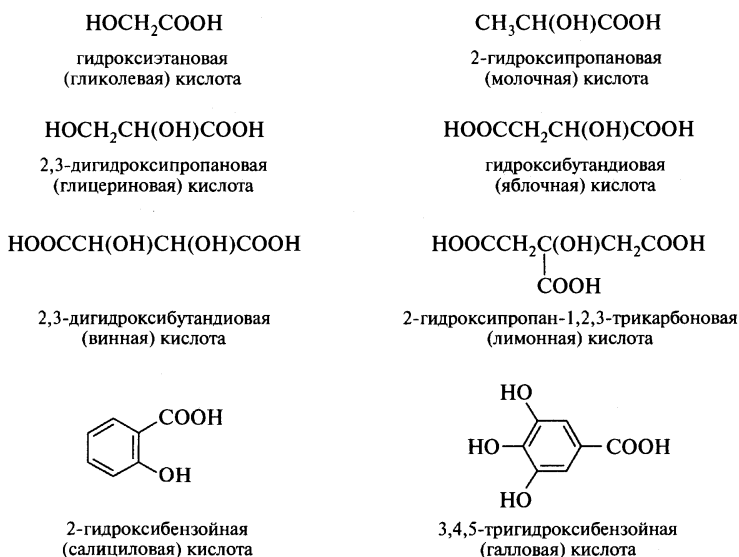
функциональных групп приводит к усилению или ослаблению свойств, присущих монофункциональным соединениям, и, что более важно, вызывает появление специфических химических свойств, присущих только гетерофункциональным соединениям. Именно этим особенностям будет уделено основное внимание в части IV, которая начинается с рассмотрения гидроксикислот.

Гидроксикислотами называются соединения, в молекулах которых содержатся гидроксильная и карбоксильная группы.

Эти функциональные группы могут быть присоединены к алифатической цепи (алифатические гидроксикислоты) или к ароматическому кольцу, в последнем случае используют иногда родовое название *фенолокислоты*.

По взаимному расположению функциональных групп различают α -, β -, γ -, δ -гидроксикислоты и т. д. Буквы греческого алфавита указывают положение гидроксильной группы относительно карбоксильной, причем отсчет ведется от ближайшего к карбоксильной группе атома углерода, т. е. от атома C-2. Следует обратить внимание на то, что в заместительной номенклатуре ИЮПАК для замещенных карбоновых кислот локанты α -, β -, γ - и т. д. не употребляются.

Систематические названия гидроксикислот строятся по общим принципам заместительной номенклатуры (см. 1.3). Однако для ряда широко распространенных представителей предпочтительными являются тривиальные названия (приведены в скобках):

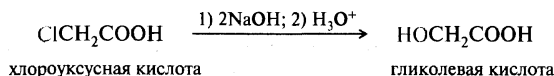
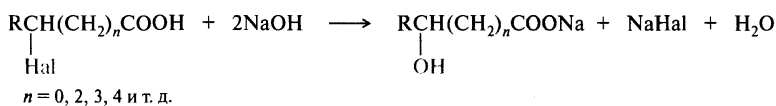


23.2. Способы получения

Для синтеза алифатических гидроксикислот часто используют пути преобразования в гидроксильную группу иных функциональных групп, содержащихся в замещенных карбоновых кислотах. Это могут быть реакции замещения атомов галогена, восстановления оксогруппы, присоединения воды по двойной связи, т. е. реакции, приводящие к получению спиртов (см. 14.3). По-

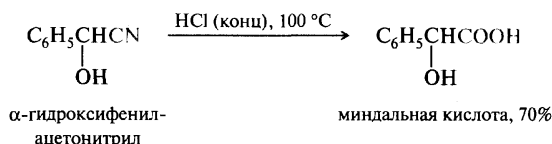
лучение важнейшей из фенолокислот — салициловой кислоты — было рассмотрено ранее (см. 15.4.4).

Щелочной гидролиз галогенокислот. Легкодоступные α -галогенокислоты, а также их γ - и δ -аналоги при нагревании с водными щелочами образуют соответствующие гидроксикислоты (в виде солей). Из хлоруксусной кислоты этим способом в промышленности получают гликолевую кислоту:

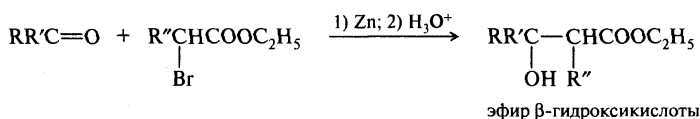


β -Гидроксикислоты не могут быть получены этим путем, поскольку соответствующие исходные галогенокислоты ($n = 1$) в щелочной среде будут легко отщеплять галогеноводород и образовывать α, β -ненасыщенные кислоты.

Цианогидринный способ. Этот способ, благодаря доступности исходных соединений — гидросинитрилов (см. 18.4.4), имеющих старое название *цианогидрины*, служит наиболее общим методом синтеза α -гидроксикислот. Так, цианогидрин, получающийся в результате присоединения циановодорода к бензальдегиду, при последующем гидролизе превращается в α -гидроксикислоту, которая содержит на один атом углерода больше, чем исходный альдегид:



Получение β -гидроксикислот. Способ, известный под названием *реакции Реформатского* (1887), заключается во взаимодействии α -галогенокислот, а точнее их сложных эфиров, с карбонильными соединениями в присутствии цинка:

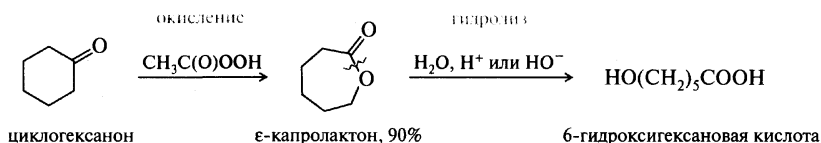


где R, R' и R'' = H, алкил или арил.

Формально эта реакция аналогична реакции Гриньяра (см. 18.4.4). Выходы продукта обычно высокие (50—95%), хотя иногда реакция Реформатского сопровождается побочными процессами в виде сдвигания галогеноэфира по реакции Вюрца, альдольной или кротоновой конденсации исходного карбонильного соединения и дегидратации продукта в эфиры α, β -ненасыщенных кислот. Способность подвергаться дегидратации часто используется именно для получения ненасыщенных эфиров.

Гидролиз лактонов. Лактоны (см. 23.3.1) являются доступными исходными веществами в связи с тем, что их легко получают окислением циклических кетонов, например, по реакции Байера—Виллигера (см. 18.4.6). При гидролизе лактонов разрывается связь между карбонильным атомом углерода и кисло-

родом цикла, в результате чего образуются гидроксикислоты, в которых положение OH-группы предопределено размером цикла:



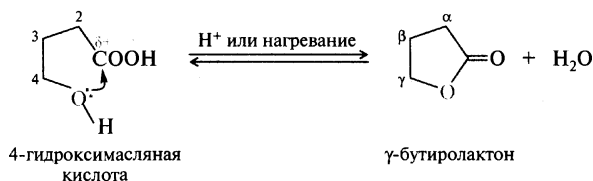
23.3. Химические свойства

Специфические свойства гидроксикислот обусловлены принадлежностью этих соединений одновременно к спиртам и карбоновым кислотам и во многом зависят от взаимного расположения функциональных групп.

23.3.1. Образование лактонов

Лактонами называются внутренние сложные эфиры гидроксикислот, т. е. соединения, в которых сложноэфирная группировка $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ включена в циклическую структуру.

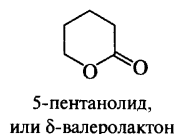
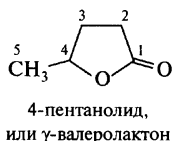
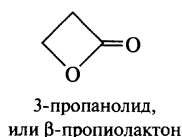
При нагревании в кислой среде, а иногда просто при стоянии в растворе, γ- и δ-гидроксикислоты подвергаются *внутримолекулярной этерификации* с образованием пяти- и шестичленных лактонов, например:



Легкость лактонизации γ- и δ-гидроксикислот объясняется повышенной термодинамической устойчивостью пяти- и шестичленных циклических соединений. Циклы меньшего или большего размера в этих условиях не образуются.

По номенклатуре ИЮПАК лактоны, образованные из алифатических кислот, называют, добавляя суффикс *-олид* к названию углеводорода с тем же числом атомов углерода. Цифрой указывают место замыкания цикла, начиная нумерацию от карбонильного атома углерода. Так, приведенный выше γ-бутиролактон имеет систематическое название 4-бутанолид.

Допускаются (и даже чаще используются) общепринятые названия, происходящие от тривиальных названий соответствующих негидроксированных кислот. В этом случае место замыкания цикла обозначается греческими буквами. Оба типа номенклатуры показаны в приведенных ниже примерах:



Хотя гидроксикислоты с более удаленной гидроксильной группой не образуют лактонов в рассмотренных выше условиях, при применении специальных мер их лактонизация становится возможной. Такие условия заключаются в удалении воды из сферы реакции для смещения равновесия вправо и в использовании очень низких (ниже 0,01 моль/л) концентраций субстрата для предотвращения протекания межмолекулярной этерификации. Этим путем был синтезирован макроциклический лактон растительного происхождения **тибетолд**:



Лактонам присущи многие свойства сложных эфиров. Так, при нагревании со щелочами или кислотами, а иногда и просто в водном растворе, они гидролизуются в соответствующие гидроксикислоты (например, гидролиз ϵ -капролактона, см. 23.2).

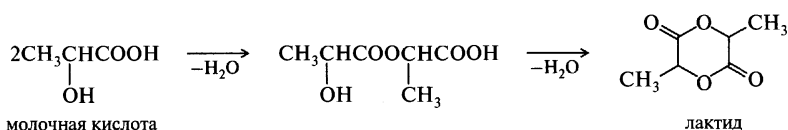
Аналогично сложным эфирам щелочной гидролиз лактонов необратим, тогда как в кислой среде ϵ - и особенно γ -гидроксикислоты находятся в равновесии с лактонами. Наибольшую устойчивость к гидролизу проявляют γ -лакtones.

Лактоны содержатся в молоке и молочных продуктах, в мускусах — пахучих веществах, облагораживающих и фиксирующих запах парфюмерных композиций. Например, макроциклический лактон тибетолд входит в состав эфирного масла из корней дудника обыкновенного, или дягиля лекарственного (*Angelica archangelica* L.).

23.3.2. Образование лактидов

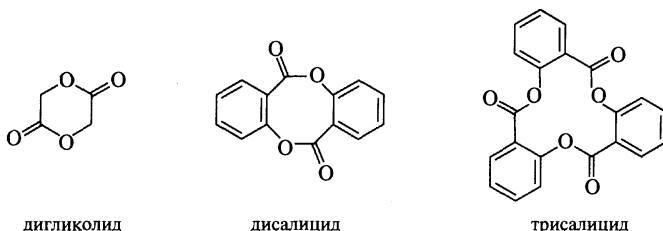
Лактидами называются циклические эфиры, построенные из двух и более остатков гидроксикислот (необязательно α -гидроксикислот).

α -Гидроксикислоты не способны образовывать лактоны (трехчленные α -лакtones вообще не известны). Тем не менее при нагревании этих кислот в результате *межмолекулярной этерификации* образуется димерный продукт, легко превращающийся в более устойчивый шестичленный циклический диэфир — лактид:

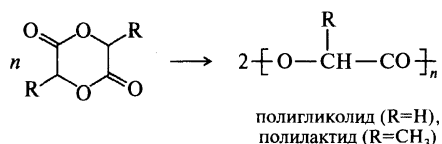


Название лактидов включает корень тривиального латинского названия гидроксикислоты, суффикс -ид и умножающий префикс *ди-*, *три-* и т. д., указывающий число молекул, образующих лактид. Например, дигликолид — от гликолевой кислоты, дилактид — от лат. *acidum lacticum* (молочная кислота),

дисалицид и трисалицид — от салициловой кислоты (однако префикс *ди-* часто опускается):

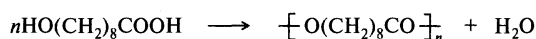


По химическим свойствам лактиды подобны сложным эфирам. При кипячении с водой или щелочами они легко гидролизуются в гидроксикислоты. Гликолид и лактид при 150—220 °С в присутствии катализаторов превращаются в линейные *полиэфир*ы — полигликолид и полилактид соответственно:



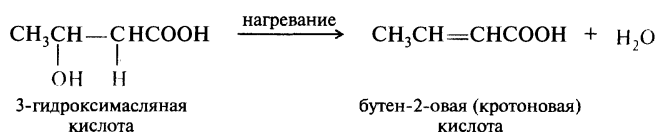
Оба полимера представляют собой высокоплавкие вещества (~200 °С), нерастворимые в воде и спиртах, нетоксичные. Как сложные эфиры они гидролизуются в щелочной и кислой средах и медленно — в водной среде. Последнее свойство позволяет использовать эти полимеры в медицине как рассасывающиеся материалы (хирургические нити, лекарственные капсулы, носители лекарств и др.).

Гидроксикислоты с далеко отстоящей гидроксильной группой, т. е. неспособные циклизоваться в лактоны, подвергаются межмолекулярной этерификации с образованием также линейных полиэфиров:



23.3.3. Реакции элиминирования

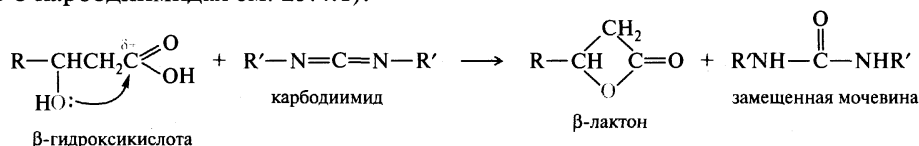
При нагревании или под действием минеральных кислот β-гидроксикислоты легко подвергаются дегидратации с образованием α,β-ненасыщенных кислот:



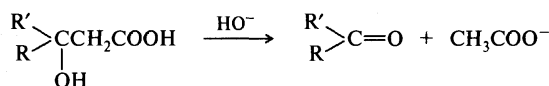
Внутри- или межмолекулярная этерификация в этом случае невозможна, так как привела бы к образованию неустойчивого четырех- или восьмичленного цикла (лактона и лактида соответственно).

Направленность реакции определяется большей подвижностью атома водорода в α-положении по сравнению с γ-положением, хотя в некоторых случаях изомерные β,γ-ненасыщенные кислоты также образуются.

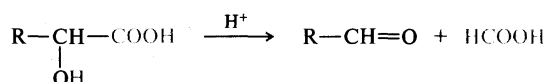
Образование β -лактонов из β -гидроксикислот возможно только под действием сильных дегидратирующих агентов, таких, как карбодиимиды (подробнее о карбодиимидах см. 25.4.1):



В щелочной среде β -гидроксикислоты претерпевают ретроальдольное расщепление, характерное для альдолей (см. 18.4.4), что приводит к образованию альдегида (или кетона) и карбоновой кислоты:



Своеобразному элиминированию — отщеплению муравьиной кислоты — подвергаются α -гидроксикислоты при кипячении с разбавленными минеральными кислотами:



Нагревание α -гидроксикислот с концентрированной серной кислотой также приводит к образованию карбонильных соединений с одновременным элиминированием монооксида углерода и воды — продуктов разложения муравьиной кислоты.

23.4. Отдельные представители

Молочная кислота $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$ была впервые обнаружена К. В. Шееле (1780) в прокисшем молоке, отсюда и получила название. Многие квашеные продукты (моченые яблоки, капуста, огурцы и др.) также содержат молочную кислоту, образующуюся в результате молочнокислого брожения сахаристых веществ.

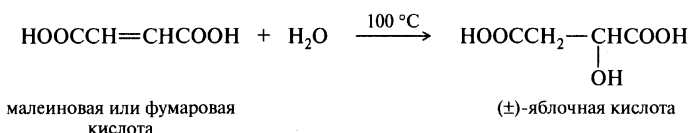
Благодаря наличию в молекуле асимметрического атома углерода молочная кислота может существовать в виде двух оптически активных энантиомеров — D- и L-форм с т. пл. 53—54 °С — и оптически неактивной рацемической формы с т. пл. 18 °С. Последняя представляет собой молочную кислоту брожения. L(+)-Молочная кислота, $[\alpha]_D^{20} + 2,7^\circ$ (с 2,5 в воде), образуется в мышечной ткани как продукт расщепления и дальнейшего превращения полисахарида гликогена. D(–)-Молочная кислота может быть получена под действием микроорганизмов, например, *Lactobacillus leishmanii* или *Escherichia coli*.

Соли и сложные эфиры молочной кислоты называются *лактатами*. Важно отметить, что соли и эфиры L(+)-молочной кислоты являются левовращающими, а соли и эфиры D(–)-кислоты — правовращающими.

Яблочная кислота $\text{HOOCCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$ — представитель гидроксидикарбоновых кислот. Яблочная кислота, как и молочная, существует в виде двух энантиомеров с т. пл. 100 °С и рацемата с т. пл. 131 °С. Следует обратить

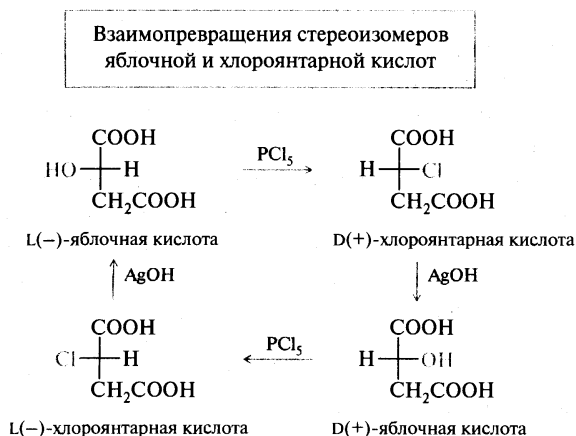
внимание на то, что рацемат яблочной кислоты плавится при более высокой температуре, чем сами L- и D-формы, т. е. он представляет собой индивидуальное вещество, а не механическую смесь энантиомеров. L(–)-Яблочная кислота, $[\alpha]_D^{20} -5,7^\circ$ (с 3,7 в ацетоне) или $-2,3^\circ$ (с 9,2 в воде), содержится в незрелых яблоках (откуда была выделена Шееле в 1785 г.), плодах рябины и барбариса. Примечательно, что удельное вращение яблочной кислоты в водных растворах сильно зависит от концентрации. Так, L-энантиомер в растворах с массовой долей ниже 34% является левовращающим, а выше — правовращающим.

Синтетическую ($\pm$)-яблочную кислоту получают либо гидролизом бром-или хлороянтарной кислоты, либо гидратацией малеиновой или фумаровой кислоты, например:



Аналогичная реакция протекает и в организме. При этом фумаровая кислота гидратируется с образованием L-яблочной кислоты.

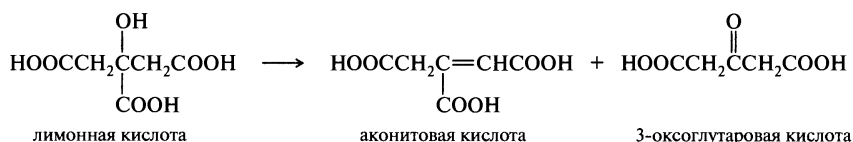
На примере стереоизомеров яблочной кислоты П. Вальден (1896) впервые показал возможность взаимопревращений энантиомеров. Действие пентахло рида фосфора на L-яблочную кислоту протекает с обращением конфигурации асимметрического центра по механизму S_N2 и приводит к образованию D-хлороянтарной кислоты. Последняя при обработке влажным оксидом серебра (условно — AgOH) превращается в D-яблочную кислоту без обращения конфигурации (строго говоря, здесь обращение происходит дважды, но конечным результатом является сохранение конфигурации). Дальнейшие превращения D(+)-яблочной кислоты в L(–)-яблочную кислоту показаны на схеме:



Впоследствии превращения, протекающие с изменением конфигурации асимметрического центра, стали называться *вальденовским обращением*. Изучение именно этого явления послужило, наряду с кинетическими исследованиями, фундаментом для создания теории реакций нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода.

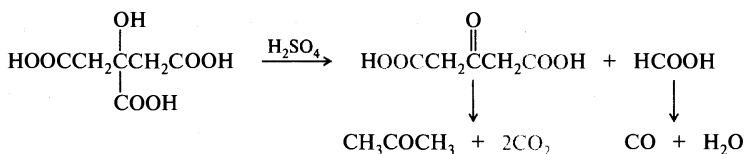
Лимонная кислота $\text{HOOCCH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{COOH})\text{CH}_2\text{COOH}$, т. пл. 153°C — наиболее распространенная гидрокситрикарбоновая кислота. Она содержится в плодах citrusовых (в лимонах ее 6—8% от сухой массы), некоторых ягодах и фруктах, а также в листьях махорки (8—14%), из которых ее получают в промышленном масштабе. Главный промышленный способ получения лимонной кислоты заключается в сбраживании сахаристых веществ под действием грибов *Aspergillus niger* (лимоннокислое брожение).

Будучи одновременно α - и β -гидроксикислотой, лимонная кислота при нагревании до 175°C подвергается как дегидратации с образованием аконитовой кислоты, так и элиминированию муравьиной кислоты, приводящему к 3-оксоглутаровой (ацетондикарбоновой) кислоте:



Дегидратация лимонной кислоты происходит и в организме, что является одной из стадий цикла Кребса, называемого также циклом трикарбоновых кислот.

Нагревание с серной кислотой приводит к расщеплению лимонной кислоты на ацетондикарбоновую и муравьиную кислоты, которые распадаются далее с выделением соответственно диоксида и монооксида углерода:



Лимонная кислота и ее соли (цитраты) широко используются в пищевой промышленности и фармации.

Винные кислоты $\text{HOOCCH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$ — простейшие и важнейшие представители дигидроксидикарбоновых кислот. Их молекулы содержат два центра хиральности. Стереохимия этих соединений подробно рассмотрена ранее (см. 4.2.5). D-Винная (виннокаменная) кислота была первым оптически активным веществом, для которого была установлена абсолютная конфигурация (1951). Кроме того, среди химиков долгое время не было единого мнения по отнесению энантиомеров винных кислот к D- или L-ряду. Чаше все же отнесение делается на основании конфигурации верхнего в проекции Фишера центра хиральности. С использованием *R,S*-стереохимической номенклатуры все разночтения снимаются.



Таблица 23.1. Физические свойства винных кислот

Стереохимия	Тривиальное название	$[\alpha]_D^{20}$ (в воде), град	Т. пл., °C	Растворимость при 20 °C, г/100 мл воды	pK_{a1}
D- или (R,R)-	Виннокаменная кислота	+12,0	170	139	3,03
L- или (S,S)-	—	–12,0	170	139	3,03
DL- или <i>рац</i> -	Виноградная кислота	Неактивна	205	21	3,03
(R,S)-	Мезовинная кислота	Неактивна	140	125	3,17

Все винные кислоты — кристаллические, растворимые в воде вещества с приятным кислым вкусом (табл. 23.1).

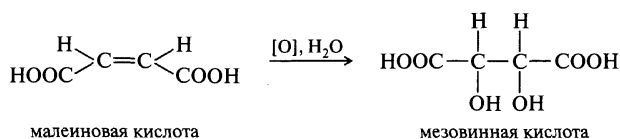
Обращает на себя внимание большая разница в растворимости рацемической (*рац*-) винной кислоты, называемой виноградной кислотой, и любого из энантиомеров винной кислоты. Более высокая температура плавления рацемата говорит о том, что в кристаллическом виде он не является механической смесью D- и L-энантиомеров, а представляет собой индивидуальное вещество. Соли и эфиры винной кислоты называются *тартратами*, а кислые соли и эфиры — *гидротартратами*.

D-Винная кислота содержится во многих растениях, но особенно много ее в виноградном соке. В процессе приготовления вина накапливается и выпадает в осадок так называемый «винный камень», представляющий собой кислую соль — гидротартрат калия. Эта соль является одной из немногих калиевых солей, плохо растворимых в воде (0,53 г на 100 мл при 20 °C, в то время как растворимость тартрата калия составляет 160 г на 100 мл при 14 °C). На низкой растворимости гидротартрата калия основано применение винной кислоты в аналитической практике для определения ионов калия.

Двойная соль — тартрат калия-натрия, известная под названием **сегнетова соль** (или правильнее — **сеньетова**), подобно вицинальным диолам (см. 14.4.1), способна образовывать с гидроксидом меди(II) растворимое в воде комплексное соединение ярко-синего цвета. Оно используется для качественного и количественного определения альдегидов (см. 18.4.4) и моносахаридов под названием *реагента Фелинга*.

L-Винную кислоту получают расщеплением виноградной кислоты на энантиомеры. В очень небольшом количестве она также содержится в виноградных винах.

Мезовинная кислота, не найденная в природе, может быть получена окислением малеиновой кислоты с помощью перманганата калия или тетраоксида осмия OsO₄ с образованием продукта *цис*-гидроксилирования (см. 8.4.5):



Все винные кислоты при длительном нагревании в кислой, нейтральной и особенно легко в щелочной средах подвергаются частичному или полному обращению конфигурации центров хиральности. Так, из любой оптически активной винной кислоты при обращении конфигурации только одного центра

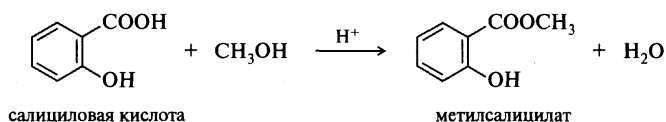
образуется мезовинная кислота, а при обращении обоих центров происходит полная рацемизация до установления равновесия между тремя формами.

Салициловая кислота o -НОС₆H₄COOH представляет собой кристаллическое вещество с т. пл. 159 °С, плохо растворимое в воде (1,8 г/л при 20 °С и 20,6 г/л при 80 °С). По кислотности (pK_a 2,98) она превосходит почти все монозамещенные бензойные кислоты, в том числе и с электроноакцепторными заместителями.

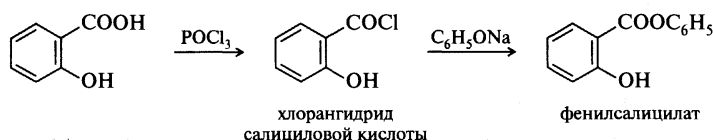
Салициловая кислота встречается в растительном мире как в свободном состоянии, так и в связанном виде во многих эфирных маслах. В промышленном масштабе ее получают синтетически карбоксилированием фенола (см. 15.4.4).

Салициловая кислота обладает антисептическими свойствами и находит применение в медицине и как консервант некоторых пищевых продуктов. Но еще более широко используются в медицинской практике производные салициловой кислоты по обеим функциональным группам. Главным образом, это сложные эфиры по карбоксильной группе — метилсалицилат и фенилсалицилат, имеющий торговое название **салол**, и по фенольному гидроксильной — ацетилсалициловая кислота, для которой одно из многочисленных торговых названий — **аспирин**.

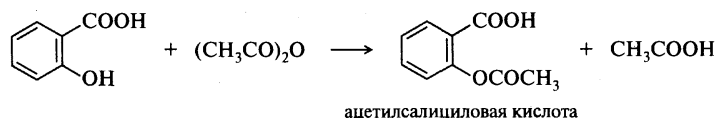
Названные производные получают известными способами синтеза сложных эфиров. Так, метилсалицилат образуется при этерификации салициловой кислоты метанолом:



Низкая нуклеофильность фенолов не позволяет таким же способом получить фенилсалицилат. Поэтому салициловую кислоту превращают предварительно в более активный ацилирующий агент — хлорангидрид, которым затем ацилируют фенол:



Гидроксильная группа фенола ацилируется под действием уксусного ангидрида с количественным выходом:



Салициловая кислота и ее производные со свободной гидроксильной группой дают с раствором хлорида железа(III) фиолетовое окрашивание, характерное для фенолов, что используется в качественном анализе.

Глава 24

ОКСОКИСЛОТЫ

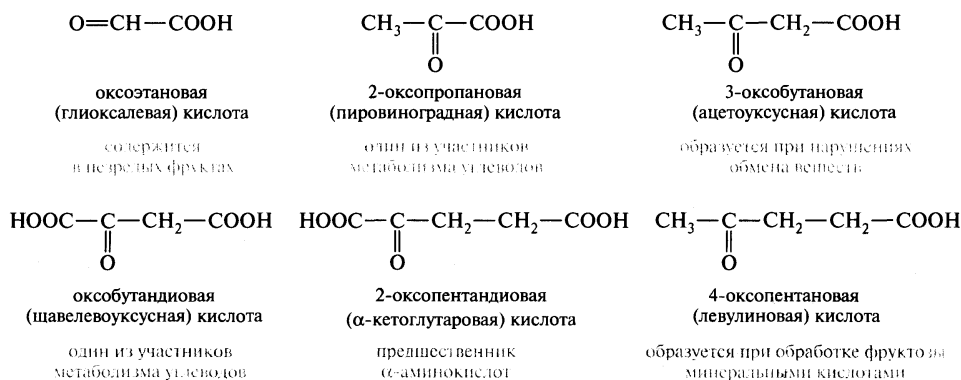
24.1. Общая характеристика

Оксокарбоновыми кислотами (оксокислотами) называются соединения, молекулы которых содержат наряду с карбоксильной группой оксогруппу, т. е. это альдегидо- или кетонокислоты.

Оксокислоты могут содержать одну, две или более карбоксильных групп. По взаимному расположению функциональных групп различают α -, β -, γ -оксокарбоновые кислоты; существуют также оксокислоты и с иным расположением функциональных групп.

Многие оксокислоты являются важными метаболитами, участвующими в обмене веществ. Биологическая роль α -оксокислот заключается также в том, что они являются интермедиатами в биосинтезе α -аминокислот в живых организмах.

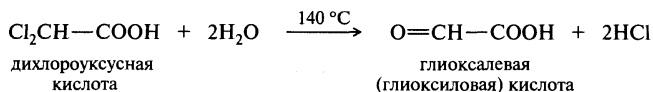
В названиях альдегидо- и кетонокислот наличие карбонильной группы обозначают префиксом *оксо-*. Для некоторых оксокислот укоренились тривиальные названия (пировиноградная, левулиновая); для оксокислот, участвующих в биохимических циклах в живых организмах, используются традиционно сложившиеся в биохимической литературе названия — ацетоуксусная, щавелевоуксусная, кетоглутаровая и др.:



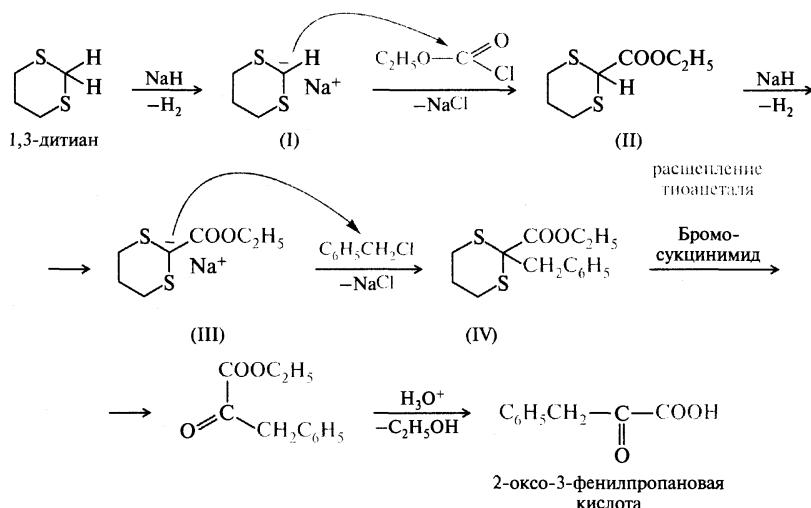
24.2. Способы получения

Способы получения оксокислот весьма разнообразны, многие из них специфичны для какой-либо одной группы оксокислот или даже одного соединения. Существуют и некоторые общие методы синтеза.

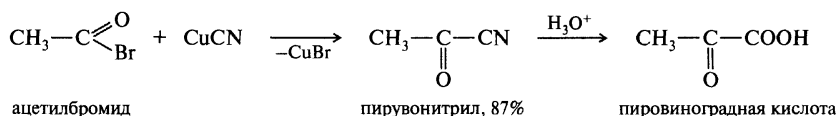
Общий способ. Оксокислоты разных типов могут быть получены гидролизом дигалогенозамещенных кислот. Ограничением в применении способа часто служит малая доступность соответствующей дигалогенозамещенной кислоты. Сравнительно доступной является дихлороуксусная кислота, гидролизом которой получают простейшую альдегидокислоту — глиоксалевою:



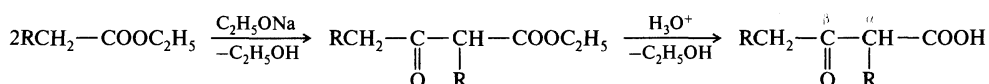
Получение α -оксокислот. Один из современных способов получения α -оксокислот состоит в последовательном ацилировании и алкилировании 1,3-дитиана (см. 18.4.2). Анион (I), получаемый из дитиана, вначале ацилируют хлороугольным эфиром (см. 20.7.1). Из образовавшегося ацильного производного (II) получают новый карбанион (III) и алкилируют его подходящим галогенидом, например бензилхлоридом, затем расщепляют циклический тиацеталь (IV) действием бромосукцинимид и после гидролиза получают конечный продукт.



α -Оксокислоты также получают гидролизом α -оксонитрилов, которые, в свою очередь, синтезируют из ацилгалогенидов и солей циановодородной кислоты:

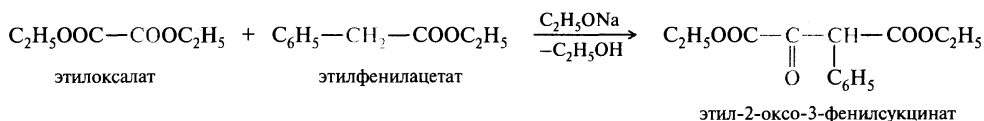


Получение β -оксокислот. В качестве основного способа используется реакция сложноэфирной конденсации, приводящая к получению эфиров β -оксокислот (см. 20.4), гидролизуемых, в свою очередь, в свободные β -оксокислоты:

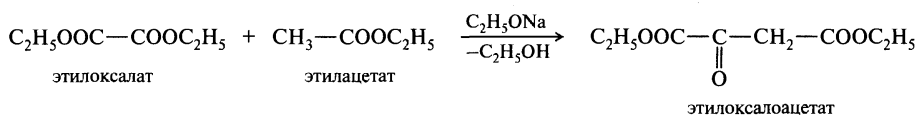


Перекрестная сложноэфирная конденсация используется в тех случаях, когда один из участвующих в реакции эфиров не имеет в α -положении атомов водорода. Такими соединениями могут быть эфиры муравьиной, бензойной, щавелевой и угольной кислот, выполняющие в данной реакции роль только карбонильных компонент. В ходе реакции метиленовая компонента добавляется к смеси карбонильной компоненты и основания. Такой порядок смешивания реагентов обеспечивает постоянный избыток карбонильной компоненты, что позволяет свести к минимуму побочный процесс самоконденсации

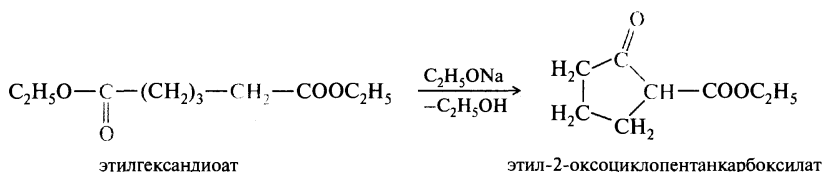
метиленовой компоненты. Например, конденсация этилоксалата с этиловым эфиром фенилуксусной кислоты приводит к получению этилового эфира фенилоксалилуксусной кислоты (этил-2-оксо-3-фенилсукцината) и используется на одном из этапов синтеза фенобарбитала — лекарственного вещества снотворного действия:



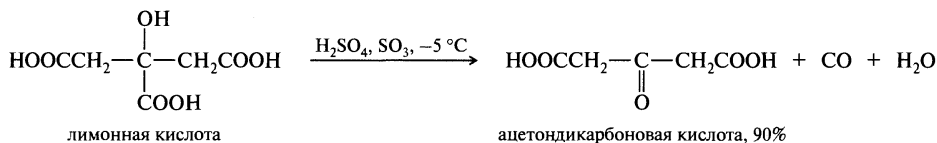
Если в качестве метиленовой компоненты в приведенной реакции использовать этилацетат, то получается эфир щавелевоуксусной кислоты (этилоксалоацетат):



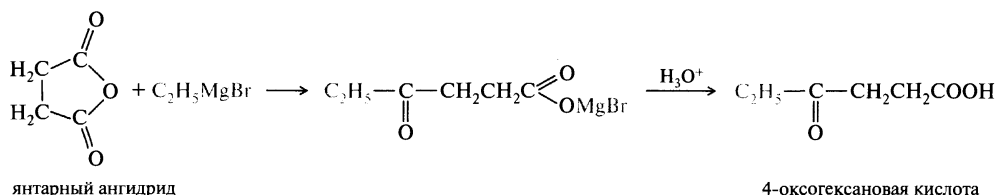
Конденсация сложных эфиров дикарбоновых кислот происходит внутримолекулярно и приводит к образованию эфиров циклических β-оксокарбоновых кислот. С хорошими выходами эта реакция протекает в тех случаях, когда в результате ее образуются пяти- и шестичленные циклы:



Специфический способ получения одного из представителей β-оксокарбоновых кислот — ацетондикарбоновой (3-оксопентандиовой) кислоты — состоит в дегидратации и декарбонилировании лимонной кислоты олеумом на холоду:



Получение γ-оксокислот. Эти кислоты синтезируют из янтарного ангидрида и магниорганических соединений, например:



24.3. Химические свойства

Оксокислоты проявляют многие свойства, характерные как для карбоновых кислот, так и для альдегидов и кетонов. Оксокислоты образуют производные по карбоксильной группе — соли, сложные эфиры, амиды и т. д., по оксогруппе — оксимы, гидразоны, гидроксинитрилы и т. д. Способы получения этих производных многократно рассматривались ранее, поэтому подробно не обсуждаются в настоящей главе.

Химические свойства оксокислот существенно зависят от взаимного расположения функциональных групп. Обе группы оказывают друг на друга определенное влияние. В частности, при близком их расположении наблюдается взаимное усиление электрофильных свойств атомов углерода карбонильной и карбоксильной групп и, как следствие, усиление их реакционной способности при взаимодействии с нуклеофилами.

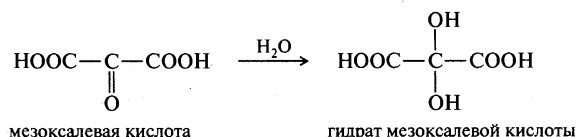
Кислотные свойства оксокарбоновых кислот снижаются по мере удаления оксогруппы от карбоксильной группы, что иллюстрируется приведенными ниже значениями pK_a для некоторых оксокислот с различным взаимным расположением функциональных групп:

Кислота	pK_a
2-Оксопропановая	2,49
3-Оксобутановая	3,51
4-Оксопентановая	4,63
5-Оксогексановая	4,66
6-Оксогептановая	4,80

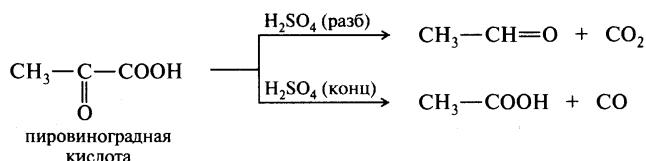
В этом случае наблюдается четкая закономерность (как, например, и для галогенозамещенных кислот): по мере удаления электроноакцепторной оксогруппы от карбоксильной группы кислотные свойства оксокислоты снижаются вследствие затухания отрицательного индуктивного эффекта.

24.3.1. α -Оксокислоты

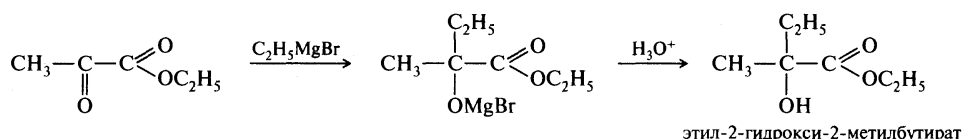
α -Оксокислоты, у которых карбонильная группа находится в непосредственном соседстве с электроноакцепторной карбоксильной группой, легко вступают в реакции нуклеофильного присоединения. Например, некоторые α -оксокислоты легко присоединяют воду и образуют устойчивые гидратные формы:



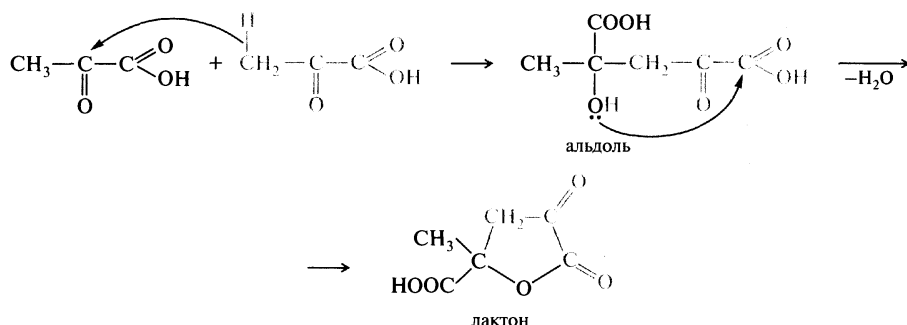
Под действием разбавленных минеральных кислот α -оксокислоты подвергаются декарбоксилированию; нагревание с концентрированной серной кислотой приводит к декарбонилированию, т. е. отщеплению оксида углерода(II):



Эфиры α -оксокислот присоединяют магниорганические соединения селективно по кетонной группе; здесь проявляется большая активность в реакциях с нуклеофилами кетонной группы, чем сложноэфирной:



Некоторые α -оксокислоты из-за наличия в молекуле СН-кислотного центра вступают в реакции конденсации типа альдольной. Например, пировиноградная кислота превращается при длительном стоянии в соответствующий альдоль, который затем отщепляет воду, образуя лактон (см. 23.3.1):



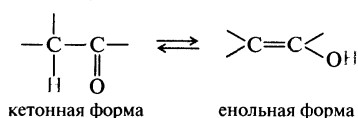
24.3.2. β -Оксокислоты

β -Оксокислоты среди оксокислот имеют наибольшее практическое значение. Специфика их химических свойств обусловлена наличием сильного СН-кислотного центра, возникновение которого связано с β -расположением функциональных групп. Именно в ряду β -оксокислот наиболее ярко проявляется один из видов динамической изомерии — кето-енольная таутомерия.

Кето-енольная таутомерия. Термин «таутомерия» (от греч. *tautos* — тот же самый) предложен немецким химиком К. Лааром (1885). Таутомерия присуща различным классам веществ, чаще гетерофункциональным соединениям.

Таутомерия — способность химических соединений существовать в виде двух или нескольких, находящихся в равновесии, структурных изомеров.

В большинстве случаев таутомерные превращения сопровождаются переносом протона от одного атома к другому, поэтому такие виды таутомерии объединяются общим понятием *прототропной* таутомерии. Одной из разновидностей прототропной таутомерии является *кето-енольная* таутомерия, сущность которой состоит в переносе протона от α -СН-кислотного центра карбонильного соединения к атому кислорода карбонильной группы как основному центру:



Кето-енольная таутомерия свойственна β -оксокислотам и их сложным эфирам, а также 1,3-дикетонам и соединениям других классов, содержащим

карбонильную группу. Енольная форма термодинамически менее выгодна, чем кетонная. Показано, что енолизация является эндотермическим процессом. Однако в 1,3-дикарбонильных соединениях енольная форма стабилизирована за счет образования внутримолекулярных водородных связей, а также за счет сопряжения. Ниже приведены таутомерные формы одного из важнейших 1,3-дикарбонильных соединений — ацетоуксусного эфира:

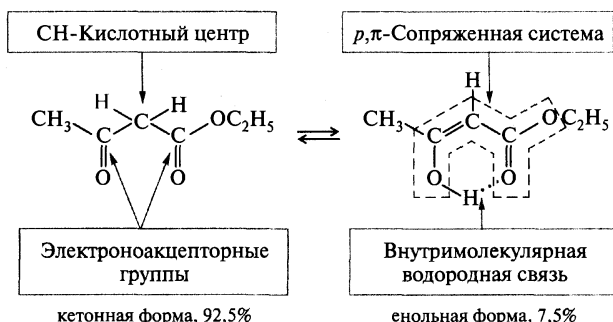


Таблица 24.1. Содержание енольной формы в карбонильных соединениях (для чистых веществ)

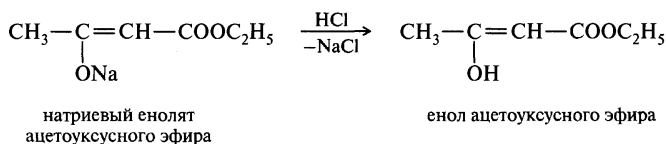
Формула и название*	Енольная форма, %	Формула и название*	Енольная форма, %
$\text{CH}_3-\text{CH}=\text{O}$ ацетальдегид	0,001	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_3$ бензоилацетон	99
$\text{CH}_3-\text{CO}-\text{CH}_3$ ацетон	0,0002	$\text{CF}_3-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CF}_3$ гексафтороацетилацетон	100
$\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_3$ бутанон	0,012	$\text{CH}_3-\text{CO}-\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ ацетоуксусный эфир	7,5
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CO}-\text{CH}_3$ ацетофенон	0,035	$\text{CH}_3-\text{CO}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOC}_2\text{H}_5$ 2-метилацетоуксусный эфир	4
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_3$ фенилацетон	3	$\text{CH}_3-\text{CO}-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{COOC}_2\text{H}_5$ 2-этилацетоуксусный эфир	3
 циклогексанон	0,02	$\text{CH}_3-\text{CO}-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{COOC}_2\text{H}_5$ 2-трифторометилацетоуксусный эфир	89
 камфора	0,14	$\text{CH}_3-\text{CO}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{COOC}_2\text{H}_5$ 2-фенилацетоуксусный эфир	31
$\text{CH}_3-\text{CO}-\text{CO}-\text{CH}_3$ диацетил (бутандион)	0,56	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CO}-\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ бензоилуксусный эфир	17,7
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_3$ 1-фенилбутандион-1,3	60	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OOCCH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ этил-3-оксоглутарат	16,8
$\text{CH}_3-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_3$ ацетилацетон (пентандион-2,4)	80	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OOC}-\text{CH}_2-\text{COOC}_2\text{H}_5$ малоновый эфир	0,008
		$\text{C}_2\text{H}_5\text{OOC}-\text{CH}(\text{COCH}_3)-\text{COOC}_2\text{H}_5$ ацетилмалоновый эфир	69

* Цветом выделены атомы водорода СН-кислотных центров. При наличии двух равноценных центров в таутомерном превращении участвует только один из них.

Положение равновесия таутомеров зависит от строения карбонильного соединения. Алифатические альдегиды и кетоны, у которых в углеводородных радикалах отсутствуют электроноакцепторные заместители, существуют практически только в оксоформе (кетонной). Заметные количества енольной формы в равновесной смеси появляются тогда, когда СН-кислотность карбонильного соединения усиливается за счет дополнительной электроноакцепторной группы, например, у ацетона содержание енольной формы низкое, а у ацетилацетона она преобладает в равновесной смеси. При наличии в β -положении объемных заместителей устойчивость енольной формы понижается, так как объемные группы препятствуют образованию внутримолекулярной водородной связи. Так, содержание енольной формы снижается в ряду: ацетоуксусный эфир — метилацетоуксусный эфир — этилацетоуксусный эфир. Сопоставляя данные о содержании енольной формы во взаимосвязи со структурой соединения, приведенные в табл. 24.1, можно самостоятельно подобрать и другие примеры, иллюстрирующие описанные закономерности.

Влияние на состояние keto-енольного равновесия оказывает и растворитель: полярные растворители стабилизируют кетонную форму, неполярные — енольную, что можно видеть на примере ацетоуксусного эфира (табл. 24.2). Считают, что енольная форма за счет внутримолекулярной водородной связи менее полярна и хуже сольватируется полярными растворителями.

Таутомерные превращения дикарбонильных соединений протекают с довольно низкой скоростью, что позволило выделить таутомеры некоторых веществ в индивидуальном виде. При низких температурах кетонная форма устойчива и не подвергается енолизации в течение довольно долгого времени. Так, при охлаждении ацетоуксусного эфира до -78°C удалось выделить в кристаллическом виде кетонную форму (т. пл. -39°C). При пропускании сухого хлороводорода через суспензию натриевого енолята ацетоуксусного эфира в диметилевого эфире была выделена чистая енольная форма:

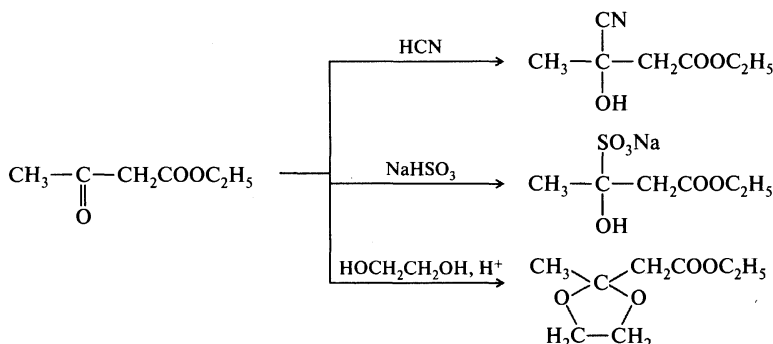


Существование двух таутомерных форм проявляется в химических свойствах β -оксоэфиров. Ацетоуксусный эфир может вступать в реакции как в кетонной, так и в енольной форме. Как кетон он способен присоединять циано-

Таблица 24.2. Содержание енольной формы в ацетоуксусном эфире в различных растворителях при 18 °С

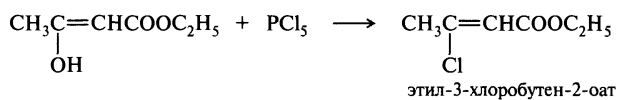
Растворитель	Енольная форма, %	Растворитель	Енольная форма, %
Вода	0,4	Этилацетат	12,9
Метанол	6,9	Пентанол-1	15,3
Ацетон	7,3	Бензол	16,2
Хлороформ	8,2	Толуол	19,8
Нитробензол	10,1	Диэтиловый эфир	27,1
Этанол	10,5	Сероуглерод	32,4
Пропанол-1	12,5	Гексан	46,4

водородную кислоту и гидросульфит натрия, а в реакции с этиленгликолем — образовывать циклический ацеталь:



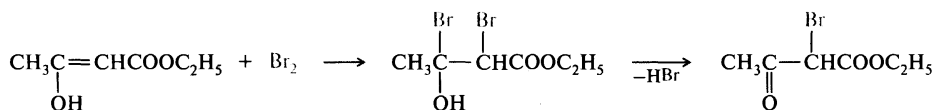
В реакциях с такими нуклеофилами, как гидразин и его производные или гидроксилламин, ацетоуксусный эфир образует пятичленные гетероциклические соединения.

В енольной форме ацетоуксусный эфир при взаимодействии с хлоридом фосфора(V) превращается в эфир галогенозамещенной α,β -ненасыщенной кислоты:



Качественной пробой для обнаружения енольной формы ацетоуксусного эфира служит реакция с хлоридом железа(III), приводящая к появлению вишневого окрашивания реакционной смеси.

Для количественного определения содержания енольной формы в равновесной смеси применяют титрование бромом. Бромирование двойной связи протекает значительно быстрее, чем енолизация карбонильного соединения, поэтому при быстром проведении титрования удастся довольно точно установить содержание енольной формы:



Продукт бромирования отщепляет бромоводород, превращаясь в производное кетонной формы. Таким образом, с помощью усовершенствованных методик титрования можно определить содержание енольной формы практически во всем диапазоне концентраций.

Современным методом определения количественного содержания енольной формы служит спектроскопия ПМР. Сигналы протона енольной гидроксильной группы находятся в очень слабом поле (11—18 м. д.), винильные протоны дают сигнал ~ 5 м. д., метиленовые протоны кетонной формы имеют химические сдвиги в диапазоне 3,85—3,35 м. д. По соотношению площадей пиков под соответствующими сигналами можно сделать вывод о содержании кетонной и енольной форм. В спектре ПМР ацетоуксусного эфира (рис. 24.1)

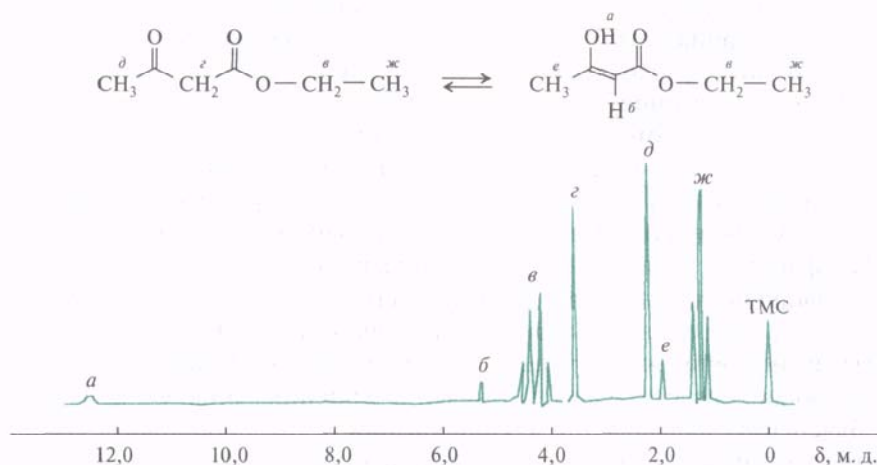
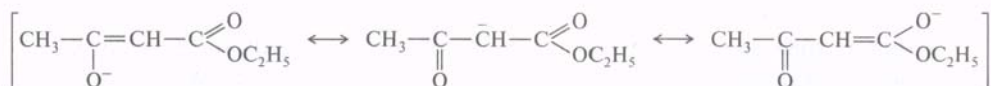


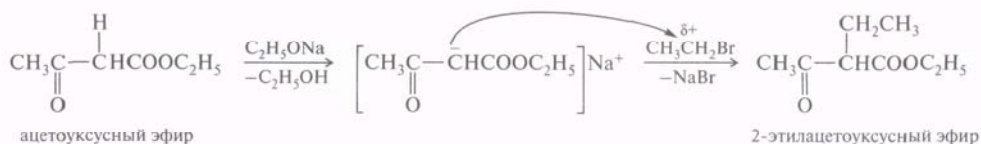
Рис. 24.1. Спектр ПМР ацетоуксусного эфира

сигналы *a*, *b* и *e* относятся соответственно к протонам енольного гидроксила, винильной и метильной групп. Сигналы протонов кетонной формы *z* и *d* обусловлены группами CH_2 и CH_3 соответственно. Протоны этильных групп, как енольной, так и кетонной формы, дают сигналы *v* и *ж*.

Алкилирование эфиров β -оксокарбоновых кислот. Как уже упоминалось, эфиры β -оксокарбоновых кислот обладают довольно сильными кислотными свойствами, например, $\text{p}K_a$ ацетоуксусного эфира составляет 10,65. Анионы солей ацетоуксусного и других эфиров β -оксокислот стабилизированы за счет сопряжения, отрицательный заряд делокализуется в них при участии атомов кислорода двух карбонильных групп:

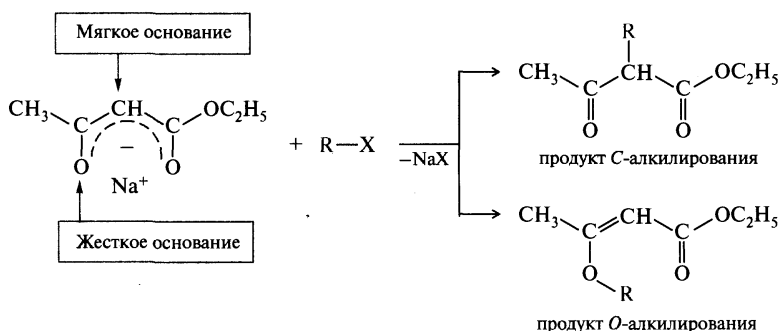


При взаимодействии анионов кетоэфиров с алкилгалогенидами, алкилсульфатами и другими алкилирующими агентами в результате нуклеофильного замещения происходит их алкилирование с образованием соответствующих замещенных эфиров. В качестве примера приведено получение этилацетоуксусного эфира:

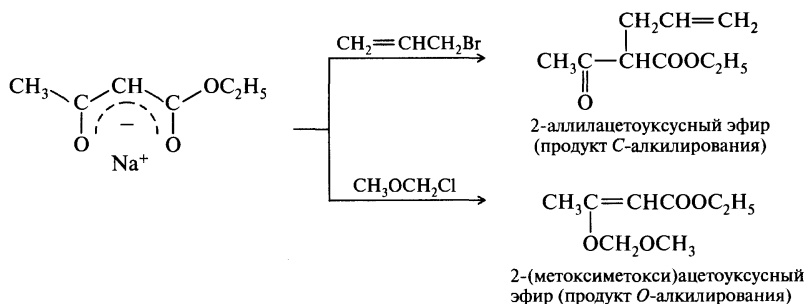


Взаимодействие хорошо проходит с первичными алкилгалогенидами, хуже — со вторичными. Третичные алкилгалогениды анионами дикарбонильных соединений не алкилируются. Ацетоуксусный эфир и другие β -оксоэфиры имеют два CH -кислотных центра, поэтому в их молекулы могут быть введены два алкильных радикала.

Анионы солей ацетоуксусного и других эфиров β -оксокислот вследствие делокализации отрицательного заряда в сопряженной системе представляют собой амбидентные нуклеофилы (два нуклеофильных центра: α -атом углерода и атом кислорода кетонной группы). В конкурентных реакциях нуклеофильного замещения образуются два вещества — продукт *O*-алкилирования и продукт *C*-алкилирования. Вследствие этого всегда встает вопрос — какой из двух нуклеофильных центров будет алкилироваться в конкретной реакции и как управлять этим процессом? На соотношение продуктов алкилирования влияют многие факторы, такие, как строение дикарбонильного соединения, строение углеводородного радикала алкилирующего агента, тип уходящей группы, растворитель и даже характер катиона, входящего в состав енолята. Влияние некоторых из них детально изучено, и выявлены определенные закономерности, позволяющие предсказывать направление алкилирования. Один из подходов к объяснению направления алкилирования β -дикарбонильных соединений состоит в привлечении концепции жестких и мягких кислот и оснований. α -Атом углерода является мягким основным центром, охотнее реагирует с мягкими кислотами, а атом кислорода кетонной группы — жесткое основание и легче вступает в реакцию с жесткими кислотами:



Аллил-катион является мягкой кислотой, поэтому анион ацетоуксусного эфира всегда атакуется аллилгалогенидами по атому углерода. Алкилирование хлорометилowymi эфирами, например метоксихлорометаном $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{Cl}$, преимущественно происходит по атому кислорода, поскольку образующиеся из них карбокатионы относятся к жестким кислотам:



Строение уходящего аниона X^- в алкилирующем агенте также влияет на строение образующегося продукта алкилирования. Если X^- — мягкое основание (йодид, бромид или хлорид), то алкилирование осуществляется по атому

углерода; в тех случаях, когда уходящий анион является жестким основанием, как, например, анионы замещенных серных кислот, содержание *O*-алкильного производного существенно увеличивается. Ниже приведены результаты алкилирования натрийацетоуксусного эфира серией соединений общей формулы C_2H_5X в среде 1,2-диметоксиэтана (содержание продукта *O*-алкилирования от суммы *O*- и *C*-алкильных производных):

Анион X^-	I^-	Br^-	$n\text{-CH}_3C_6H_4SO_3^-$	FSO_3^-	$CF_3SO_3^-$
	йодид	бромид	<i>n</i> -толуолсульфонат	фторсульфонат	трифторометан- сульфонат
Содержание продукта <i>O</i> -алкилирования, %	1	2	13,2	17,2	21,2

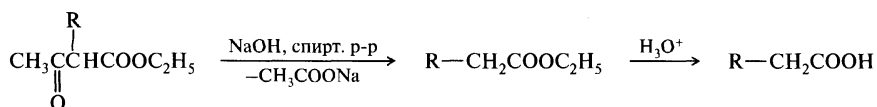
Протонные растворители хорошо сольватируют атом кислорода аниона ацетоуксусного эфира, в то время как атом углерода остается несольватированным, поэтому алкилирование в среде протонного растворителя идет преимущественно по атому углерода. Диполярные апротонные растворители, такие, как диметилформамид $HCON(CH_3)_2$, диметилсульфоксид $(CH_3)_2SO$, гексаметилфосфортриамид $[(CH_3)_2N]_3PO$, хорошо сольватируют ионы металлов и ослабляют их взаимодействие с атомом кислорода ацетоуксусного эфира, освобождая при этом более жесткий нуклеофильный центр — атом кислорода, по которому и происходит алкилирование. Так, натриевый енолят ацетоуксусного эфира в спиртовом растворе алкилируется бутилхлоридом исключительно по атому углерода, тогда как в диметилформамиде соотношение продуктов *C*- и *O*-алкилирования составляет 52 : 48.

Алкилирование дианионов. При действии очень сильных оснований, таких, как литийорганические соединения, амиды и гидриды щелочных металлов, эфиры ацетоуксусной кислоты способны последовательно отщеплять два протона, образуя α, α' -дианион. Алкилирование таких дианионов в первую очередь осуществляется по более основному и нуклеофильному α' -атому углерода:

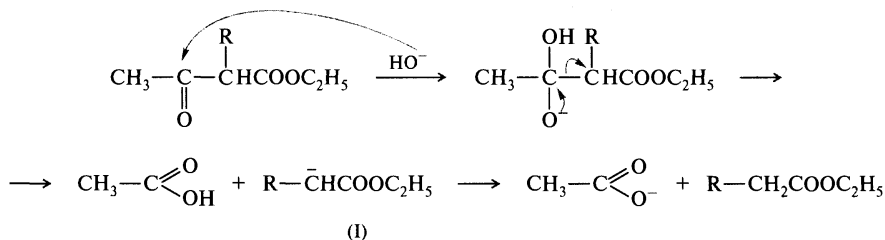


Такие же превращения можно провести и с другими дикарбонильными соединениями, например с 1,3-дикетонами. Последовательное алкилирование α' -положения в дианионе и α -положения в обычном анионе позволяет ввести в молекулу дикарбонильного соединения два разных радикала, открывая таким образом путь к получению разнообразных кетонов.

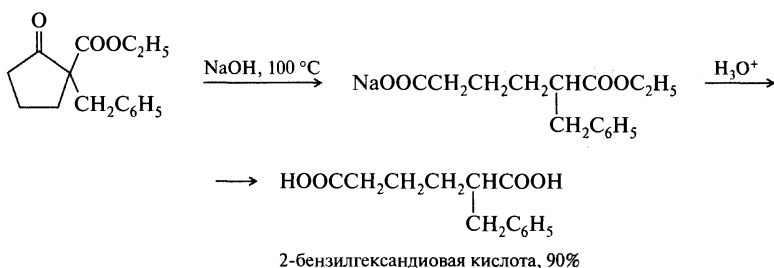
Кислотное расщепление. Ацетоуксусный эфир и его алкильные производные при действии концентрированных спиртовых растворов щелочи подвергаются так называемому кислотному расщеплению, приводящему к образованию сложных эфиров замещенных уксусных кислот. Гидролиз образующегося сложного эфира обычно осуществляют в кислой среде:



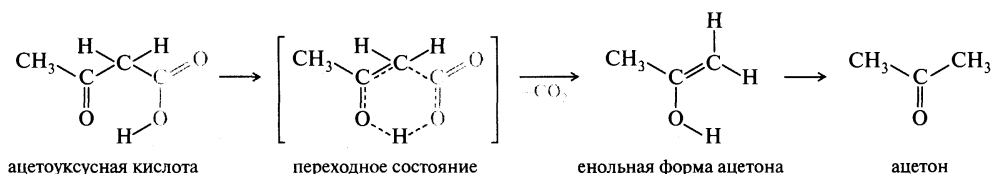
Механизм реакции, по существу, является механизмом реакции, обратной сложноэфирной конденсации. Вначале происходит нуклеофильное присоединение гидроксид-иона, а затем отщепление карбаниона замещенного сложно-го эфира (I) с образованием уксусной кислоты. На последней стадии осуществляется быстрый перенос протона от сравнительно сильной кислоты (уксусной) к сильному основанию (карбаниону):



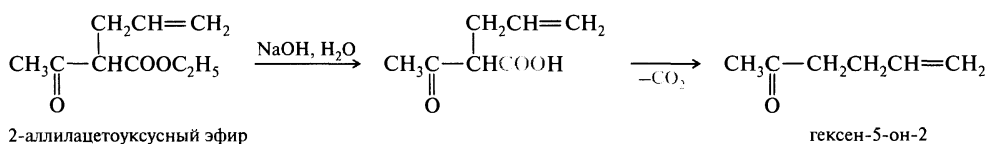
В качестве примера использования кислотного расщепления приведена схема синтеза замещенной адипиновой кислоты из эфира циклической β-оксокарбоновой кислоты:



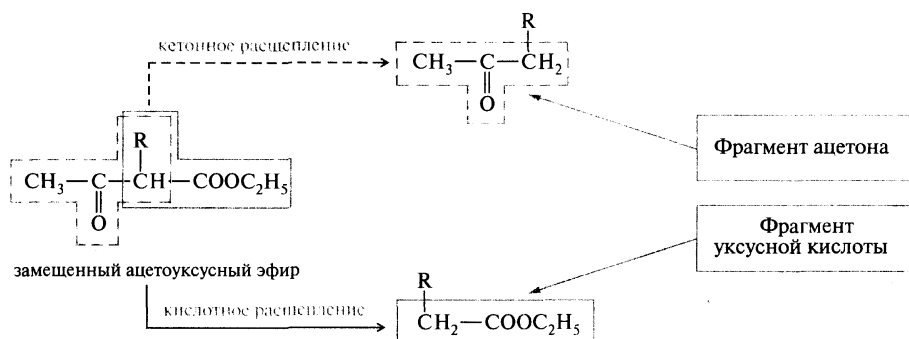
Декарбоксилирование. β-Оксокислоты легко подвергаются декарбоксилированию, что обусловлено образованием шестизвенного переходного состояния с низкой энергией. Общий характер этого явления обсуждался ранее (см. 19.4.3). Ацетоуксусная кислота при нагревании выше 100 °С декарбоксилируется с образованием ацетона:



Декарбоксилирование является этапом так называемого *кетонного расщепления* замещенных ацетоуксусных эфиров с целью получения метилкетонов. Процедура включает в себя щелочной гидролиз сложного эфира β-оксокислоты и декарбоксилирование образовавшейся оксокислоты после подкисления реакционной смеси. Иллюстрацией служит следующий пример:

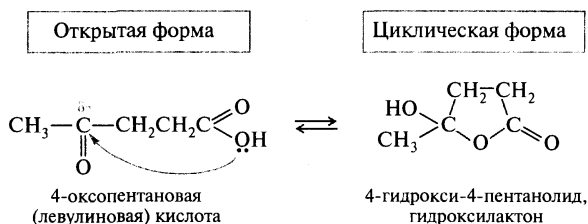


Из приведенных примеров видно, что ацетоуксусный эфир является удобным синтетическим предшественником алифатических карбоновых кислот и метилкетонов. При планировании синтеза какой-либо карбоновой кислоты или метилкетона исходят из того, что от молекулы ацетоуксусного эфира в результате кетонного расщепления в структуре соответствующего кетона останется фрагмент ацетона, а в результате кислотного расщепления в молекуле образовавшейся карбоновой кислоты — остаток уксусной кислоты.



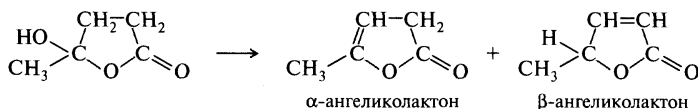
24.3.3. γ - и δ -Оксокислоты

Специфическим свойством γ - и δ -оксокислот является их способность к другому виду таутомерии — *кольчато-цепной* таутомерии. Возникновение этого вида таутомерии обусловлено тем, что гидроксильная группа как нуклеофил обратимо присоединяется к кетонной группе:



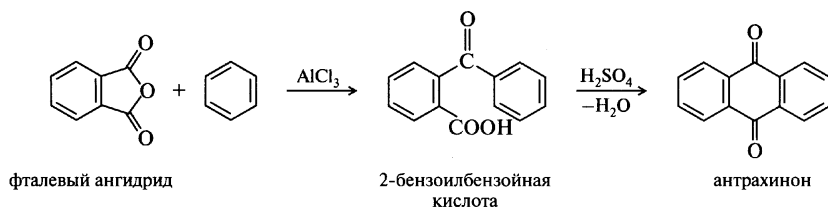
Открытая (ациклическая) форма γ - и δ - оксокислот находится в равновесии с соответствующим гидроксилактоном — соединением, которое, с одной стороны, можно рассматривать как циклический полуацеталь, а с другой — как сложный эфир. Кольчато-цепная таутомерия более известна для моносахаридов.

Гидроксилактоны при нагревании или в присутствии водоотнимающих средств отщепляют воду и превращаются в ненасыщенные лактоны. При этом образуются два изомера, отличающихся положением двойной связи:



Преимущественное образование изомерного β -ангеликолактона объясняется наличием в нем π, π -сопряженной системы. Пяти- и шестичленные ненасыщенные лактонные кольца содержатся в структурах агликонов сердечных гликозидов.

Ароматические γ -оксокислоты, которые получают ацилированием аренов янтарным или фталевым ангидридом, вступают во внутримолекулярную реакцию ацилирования по Фриделю—Крафтсу с образованием нового шестичленного цикла. Эта реакция представляет собой важный в синтетическом отношении способ получения соединений с конденсированными бензольными кольцами. Например, так получают в промышленности антрахинон:



Вначале при взаимодействии фталевого ангидрида с избытком бензола образуется γ -оксокарбоновая кислота (2-бензоилбензойная), а затем при действии серной кислоты происходит ее циклизация в антрахинон.

Глава 25

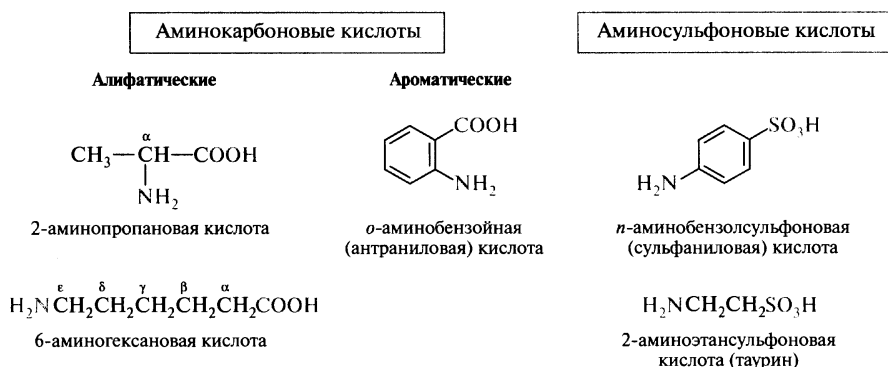
АМИНОКИСЛОТЫ. АМИНОСПИРТЫ И АМИНОФЕНОЛЫ

25.1. Общая характеристика аминокислот

Аминокислотами называются гетерофункциональные соединения, молекулы которых содержат одновременно аминогруппу и карбоксильную группу.

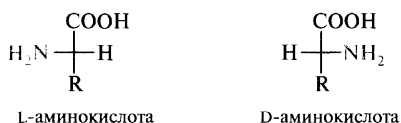
В более широком смысле к аминокислотам могут быть отнесены и соединения с иной кислотной функцией, например аminosульфоновые кислоты, которые также будут рассмотрены в настоящей главе.

В зависимости от местоположения функциональных групп в углеродном скелете молекулы различают аминокислоты алифатического и ароматического рядов. В свою очередь, с учетом взаимного расположения групп NH_2 и COOH в углеродной цепи представители алифатического ряда подразделяются на α -, β -, γ -аминокислоты и т. д. Отметим еще раз, что буквы греческого алфавита не употребляются в заместительной номенклатуре ИЮПАК.



Среди аминокислот алифатического ряда наиболее распространенными и биологически значимыми являются α -аминокислоты, имеющие общую формулу $R-CH(NH_2)-COOH$ и отличающиеся друг от друга только строением радикала R . Они представляют собой структурные элементы многих природных соединений, главным образом белков. В настоящее время известно свыше 100 природных α -аминокислот, из которых только около 25 обнаружены в белках, а 20 аминокислот входят практически во все белковые молекулы.

Все алифатические аминокислоты, за исключением глицина (аминоуксусной кислоты) и ω -аминокислот (буква ω означает положение заместителя на конце углеродной цепи), содержат асимметрический атом углерода и могут поэтому существовать в виде стереоизомеров (в простейшем случае — энантиомеров). Подавляющее большинство природных α -аминокислот и все аминокислоты, входящие в состав белков животного происхождения, относятся к L -стереохимическому ряду. D -Аминокислоты встречаются в составе белков микроорганизмов и некоторых антибиотиков пептидной природы, например грамицидина C .



В номенклатуре α -аминокислот прочно укрепились тривиальные названия, принятые номенклатурой ИЮПАК (табл. 25.1). Систематические названия α -аминокислот практически не применяются, хотя они, безусловно, допустимы. Сокращенное трехбуквенное обозначение аминокислот используется при записи строения пептидных и белковых молекул.

Для обозначения стереохимии аминокислот традиционно используется D, L -система, более же универсальная R, S -система внедряется медленно. Всем L -аминокислотам, за исключением цистеина, соответствует S -конфигурация асимметрического центра.

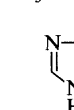
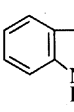
25.2. Физические свойства аминокислот

Алифатические аминокислоты — бесцветные высокоплавкие кристаллические вещества, имеющие строение внутренних солей (см. 5.1.2). Так, почти все аминокислоты, представленные в табл. 25.1, плавятся с разложением в диапазоне от $\sim 220^\circ\text{C}$ (серин, пролин) до 340°C и выше (валин, тирозин). Поэтому эти константы не представляют большой ценности для идентификации аминокислот.

Растворимость алифатических аминокислот в воде варьирует в широких пределах (см. табл. 25.1) и определяется природой радикала R и главным образом наличием в молекуле гидрофильных или гидрофобных группировок. К первым относятся амино-, гидрокси- и меркаптогруппы, ко вторым — неполярные углеводородные фрагменты. Растворимость аминокислот в спирте много ниже, чем в воде, а в эфире, хлороформе и других органических растворителях они практически не растворяются.

Ароматические аминокислоты (например, три изомера аминокислот бензойных), существующие в основном в неионизированной форме, напротив,

Т а б л и ц а 25.1. Физические свойства некоторых L-аминокислот $RCH(NH_2)COOH$

Тривиальное название	Строение R	Сокращенное обозначение	[α] _D ²⁰ (с 1—2), град		Растворимость в воде при 25 °С, г/100 мл	pI
			в воде	в 5 М HCl		
Глицин	H—	Gly	Неактивен		25,0	6,0
Аланин	CH ₃ —	Ala	+1,8	+14,6	16,6	6,0
Валин	(CH ₃) ₂ CH—	Val	+5,6	+20,6	8,8	6,0
Лейцин	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ —	Leu	—11,0	+16,0	2,2	6,0
Изолейцин*	CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃)—	Ile	+12,4	+39,5	4,1	6,0
Фенилаланин	 —CH ₂ —	Phe	—34,5	—4,5	3,0	5,5
Серин	HOCH ₂ —	Ser	—7,5	+15,1	5,0	5,7
Треонин**	CH ₃ CH(OH)—	Thr	—28,5	—15,0	20,5	5,6
Тирозин	HO—  —CH ₂ —	Tyr		—10,0	0,05	5,7
Аспарагиновая кислота	HOOCCH ₂ —	Asp	+5,0	+22,4	0,5	2,8
Глутаминовая кислота	HOOCCH ₂ CH ₂ —	Glu	+12,0	+31,8	0,9	3,2
Аспарагин	H ₂ NCOCH ₂ —	Asn	—5,6	+28,6	2,5	5,4
Глутамин	H ₂ NCOCH ₂ CH ₂ —	Gln	+6,3	+21,8	4,2	5,7
				(в 1 М HCl)		
Лизин	H ₂ N(CH ₂) ₄ —	Lys	+13,5	+25,9	Легко растворим	9,6
Аргинин	 —	Arg	+12,5	+27,6	15,0	10,8
Цистеин	HSCH ₂ —	Cys	—16,5	+6,5	Легко растворим	5,0
Метионин	CH ₃ SCH ₂ CH ₂ —	Met	—10,0	+23,2	3,4	5,7
Гистидин	 —CH ₂ —	His	—38,5	+11,8	4,2	7,5
Триптофан	 —CH ₂ —	Trp	—33,7	+6,4	1,1	5,9
				(в 1 М HCl)		
Пролин***	 —COOH	Pro	—82,6	—60,4	162,3	6,3

* S-Конфигурация атома C-3.

** R-Конфигурация атома C-3.

*** Приведена полная структура.

мало растворимы в воде (0,4—0,6%, что намного ниже растворимости близкого по структуре, но ионизированного фенилаланина. Они значительно лучше растворимы в спирте и эфире (от 2 до 16%).

Все природные аминокислоты, кроме глицина, являются оптически активными веществами. На примере L-аминокислот особенно четко прослежи-

вается отсутствие связи между принадлежностью к D- или L-ряду и знаком оптического вращения (см. табл. 25.1). В водном растворе часть L-аминокислот вращает плоскополяризованный свет влево, часть — вправо. В кислом же растворе большинство L-аминокислот являются правовращающими, т. е. некоторые аминокислоты при переходе в область кислых значений pH из левовращающих становятся правовращающими.

В старой литературе можно встретить символы *l* и *d* для обозначения лево- и правовращающих энантиомеров соответственно. Их ни в коем случае не следует отождествлять с современными конфигурационными символами L и D.

25.3. Способы получения аминокислот

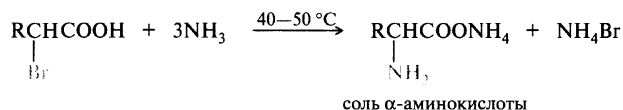
В зависимости от типа аминокислот способы их получения существенно различаются и поэтому будут рассмотрены отдельно для каждой из соответствующих групп. Больше внимание будет уделено синтезу наиболее важных в биологическом аспекте α-аминокислотам.

25.3.1. Получение α-аминокислот

Долгое время природные α-аминокислоты выделяли из смесей, образующихся в результате гидролиза белков. Сейчас этот метод применяется только тогда, когда необходимые аминокислоты выделяются легко и их содержание в исходном белке достаточно велико. Некоторые же аминокислоты в процессе кислотного гидролиза белков разрушаются частично (серин, треонин) или полностью (триптофан).

В настоящее время многие α-аминокислоты получают синтетическим путем. Рассматриваемые далее способы нельзя считать универсальными, так как в каждом конкретном синтезе могут возникнуть трудности, связанные с присутствием дополнительных функциональных групп и, следовательно, реакционных центров. Следует учитывать и то, что введение аминогруппы (или ее предшественника) в α-положение карбоновых кислот протекает, если не предпринимать специальных мер, нестереоспецифично и приводит к рацемическим продуктам. Поэтому синтез индивидуальных стереоизомеров, как и разделение рацематов, представляет самостоятельную задачу.

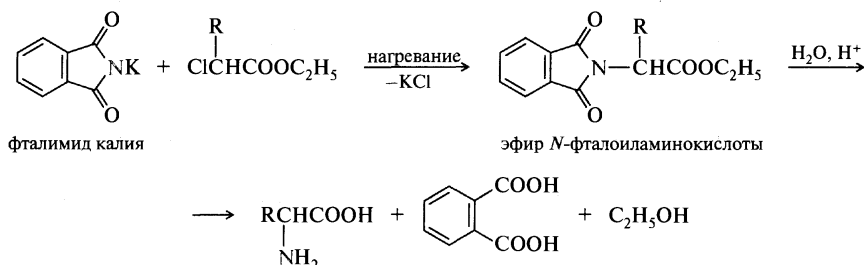
Аммонолиз галогенокислот. Этот способ, разработанный Э. Фишером еще в конце XIX в., заключается в действии большого избытка аммиака на доступные α-галогенокислоты (лучше бромопроизводные):



Необходимость использования избытка аммиака вызвана опасностью полиалкилирования — образования вторичных и третичных аминов, как это наблюдается при аммонолизе алкилгалогенидов (см. 21.4.3). Но и в этом случае выходы аминокислот всего лишь умеренные (50—70%).

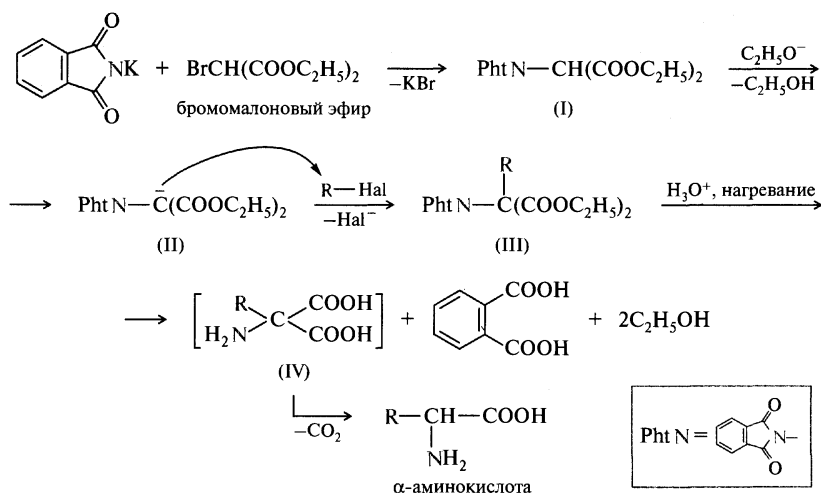
Аминирование галогенокислот фталимидом. В основе метода лежит способ получения первичных аминов по реакции Габриэля (см. 20.5). Гидролиз

образующегося на первой стадии *N*-фталоильного производного приводит к α -аминокислотам (в виде солей) с суммарным выходом до 90%:



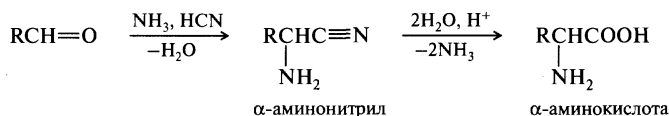
Другим достоинством метода, помимо эффективности, является возможность получения ^{15}N -меченых аминокислот, используя фталимид с изотопной меткой.

Алкилирование аминомалонового эфира. Ключевым соединением в этом синтезе является фталимидомалоновый эфир (I), образующийся при действии фталимида калия на бромомалоновый эфир, который легко получается бромированием малонового эфира (на схеме эта стадия не показана):



Последующее превращение эфира (I) при действии сильного основания (алкоксид-иона) в карбанион (II) и его обработка алкилгалогенидом приводит к продукту алкилирования (III). Гидролиз последнего протекает через образование замещенной аминомалоновой кислоты (IV), которая в этих условиях подвергается декарбоксилированию. Этим многостадийным способом был получен фенилаланин ($\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$) с выходом 60%.

Синтез Штреккера—Зелинского. В первоначальном варианте по этому методу из альдегида (или кетона) под действием аммиака и циановодородной кислоты образуется α -аминонитрил, который затем подвергается гидролизу с образованием аминокислоты:

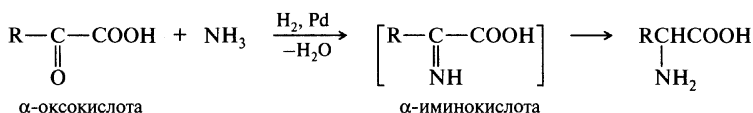


Суммарные выходы аминокислот достигают 70%.

В модификации, предложенной Н. Д. Зелинским и Г. Л. Стадниковым (1906), в качестве реагентов используются цианид калия и хлорид аммония, продуцирующие те же вещества, что и в варианте Штреккера:



Восстановительное аминирование оксокислот. Замена оксогруппы на аминогруппу может быть осуществлена путем каталитического гидрирования оксокислот в присутствии аммиака. Реакция протекает, по-видимому, через промежуточное образование иминокислоты:



Лучшие результаты получаются при проведении процесса в две стадии: сначала оксокислоту превращают в оксим или фенилгидразон, затем полученные производные восстанавливают. Применение этого метода ограничено относительно малой доступностью α -оксокислот.

Разделение рацемических аминокислот. Энантиомеры, как неоднократно говорилось, обладают одинаковыми физическими и химическими свойствами. Поэтому пары энантиомеров не могут быть разделены ни кристаллизацией, ни перегонкой, ни обычными адсорбционными методами. Тем не менее существует ряд методов разделения энантиомерных пар, в основе которых лежат следующие операции:

- механический отбор зеркальных форм кристаллов;
- спонтанная (самопроизвольная) кристаллизация;
- химическое превращение в диастереомеры с их последующим разделением;
- биохимическое разделение;
- специальные адсорбционные методы.

Хотя понятия «рацемическая смесь» и «рацемат» часто отождествляются, между ними есть немаловажное различие. Истинный рацемат представляет собой молекулярное соединение (иными словами, индивидуальное вещество), а рацемические смеси — смешанные кристаллы или конгломераты отдельных энантиомеров. В зависимости от условий кристаллизации рацемический продукт может выделяться как в виде рацемата, так и в виде смеси (чаще — первого).

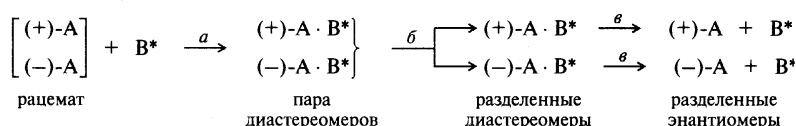
Механическое разделение кристаллов, имеющих зеркальные формы, впервые было осуществлено Л. Пастером (1848), который с помощью микроскопа и миниатюрного пинцета выделил из оптически неактивной соли виноградной кислоты ее лево- и правовращающие антиподы. Этот трудоемкий и архаичный метод применялся крайне редко прежде всего потому, что при кристаллизации чаще образуются не конгломераты (как было в опытах Пастера), а истинные рацематы. Для разделения же аминокислот он тем более мало пригоден, так как немногие из них выпадают в виде хорошо организованных кристаллов.

Спонтанная кристаллизация одного из энантиомеров, как это ни странно звучит, тем не менее известна. Такое явление становится возможным, когда в пересыщенный раствор рацемата вносят «затравку» (небольшое количество или даже несколько кристаллов) одного из энантиомеров, которая инициирует рост кристаллов именно этого рода. Конечно, полного выделения и оптиче-

ской чистоты за один прием достичь не удастся, но повторные операции повышают эффективность этого приема. Именно таким способом были расщеплены на энантиомеры сульфонаты DL-аланина и DL-серина.

Самопроизвольное расщепление рацематов — сравнительно новый метод (вторая половина XX в.), и в последние годы он совершенствуется в технологическом плане. Известны примеры его использования в промышленности. Так, из синтетической ($\pm$)-глутаминовой кислоты выделяют L-энантиомер, широко применяемый в пищевой промышленности в виде моноватриевой соли. Из небелковой рацемической аминокислоты 3,4-дигидроксифенилаланина производят лекарственное средство **леводопа**, или L-дофа, являющееся предшественником адреналина в организме.

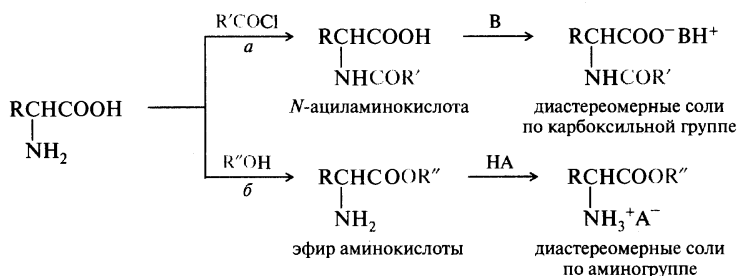
Химическое расщепление рацематов заключается в том, что смесь энантиомеров ($\pm$)-А при действии асимметрического реагента В* превращается в пару диастереомеров (этап а):



Диастереомеры, как известно, различаются по физическим и даже по химическим свойствам и поддаются разделению (этап б). Традиционно для этой цели используют кристаллизацию, хотя хроматографические методы, пожалуй, эффективнее. Разделенные диастереомеры затем разрушают (этап в), выделяя энантиомеры и по возможности хиральный реагент В*.

Для превращения рацемата в пару диастереомеров чаще всего используют реакции солеобразования, что легко осуществимо в ряду аминов и карбоновых кислот. Хиральными реагентами для аминов служат карбоновые и сульфоновые кислоты, как правило, дешевая D-винная кислота, а для карбоновых кислот — основания природного происхождения и, прежде всего, алкалоиды. Удобство реакции солеобразования на этапе а состоит еще и в том, что соли представляют собой кристаллические вещества и могут быть разделены кристаллизацией. Кроме того, соли легко разрушаются с образованием целевых энантиомеров при действии сильных кислот или оснований.

Реализация этой принципиальной схемы встречает определенные трудности при разделении рацемических аминокислот, так как аминокислоты имеют строение внутренних солей и с карбоновыми кислотами и органическими основаниями солей не образуют. Чтобы солеобразование стало возможным, одну из функциональных групп аминокислоты необходимо защитить. Для защиты аминогруппы обычно проводят ее ацилирование (путь а на приведенной ниже схеме):



В результате такой защиты *N*-ациламинокислота со свободной карбоксильной группой способна образовывать соли с хиральными основаниями (реагент В на схеме). В качестве оснований применяются алкалоиды, синтетический (+)- или (–)-1-фенилэтанамин $C_6H_5CH(CH_3)NH_2$ и другие амины. В свою очередь, диаминокислота L-лизин с сильноосновной ϵ -аминогруппой была использована при разделении рацематов глутаминовой кислоты и триптофана.

Реже прибегают к защите карбоксильной группы (путь б на этой схеме), используя в этом случае реакцию этерификации, после чего эфир аминокислоты путем взаимодействия с хиральной кислотой НА (чаще всего D-винной или ее дибензоатом) также превращают в диастереомерные соли.

Естественно, что защитные группы после завершения разделения должны быть удалены. Таким образом, в случае аминокислот схема расщепления увеличивается по сравнению с «обычными» рацематами на два этапа, к которым предъявляются такие дополнительные требования, как легкость введения в молекулу и снятия защитных групп с гарантией отсутствия рацемизации при этом.

В целом метод химического расщепления рацематов не может быть причислен к числу универсальных, так как до сих пор не разработаны не только теоретические основы, но и эмпирические закономерности в выборе подходящих хиральных реагентов. И все же этот метод является практически наиболее важным для разделения энантиомеров, в том числе и применительно к аминокислотам. В некоторых случаях с ним может конкурировать биохимический метод.

Биохимическое разделение рацемических аминокислот основано на специфическом действии ферментов, катализирующих превращения только одного из энантиомеров. Рассмотрение этого вопроса выходит за рамки настоящего курса, тем не менее некоторые примеры ферментативных реакций рацематов были упомянуты ранее (см. 4.4).

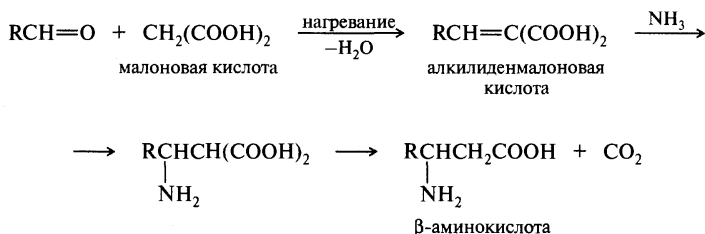
Хроматографические методы разделения применимы только при использовании хиральных адсорбентов. К ним относятся природные хиральные полимеры — крахмал, целлюлоза и ее производные, с помощью которых были разделены на энантиомеры некоторые DL-аминокислоты. В последнее время с большим успехом применяются синтетические адсорбенты, в которые для специфической сорбции энантиомеров введены хиральные молекулы.

25.3.2. Получение аминокислот с удаленными функциональными группами

Аминокислоты с иным положением аминогруппы в алифатической цепи могут быть получены аммонолизом соответствующих галогенокислот. Этот способ был описан ранее в синтезе α -аминокислот. Кроме того, существует и ряд специальных методов.

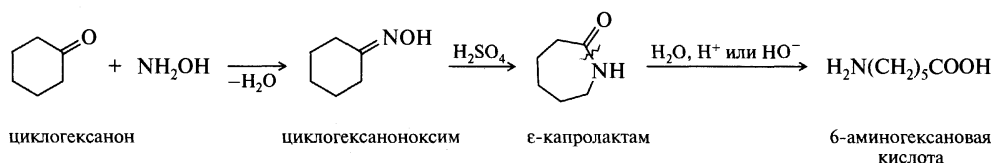
β -Аминокислоты. Введение аминогруппы в β -положение может быть осуществлено присоединением аммиака к α,β -ненасыщенным кислотам. Более удобный вариант, называемый реакцией Родинона (1926), заключается во взаимодействии альдегидов с малоновой кислотой в присутствии аммиака. Можно предположить, что первоначально, как и в реакции Кнёвена-

геля (см. 18.4.4), образуется алкилиденмалоновая кислота, к которой присоединяется аммиак. В результате протекающего при нагревании декарбоксилирования получаются β -аминокислоты с выходами 30—70%:



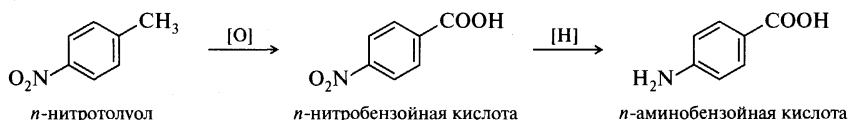
Не исключено, однако, что механизм этой реакции включает первоначальное образование из альдегида и аммиака альдимины RCH=NH , который далее взаимодействует с малоновой кислотой.

γ -, δ - и ϵ -Аминокислоты. Одним из наиболее общих способов получения аминокислот с удаленным положением аминогруппы (от С-4 до С-6) является гидролиз циклических амидов — *лактамов* (см. 25.4.2). Лактамы, в свою очередь, образуются в результате перегруппировки оксимов циклических кетонов, сопровождающейся расширением цикла. Приводимая схема иллюстрирует превращение циклического кетона в ϵ -аминокислоту, которое лежит в основе промышленного получения полиамидного волокна **капрон**:

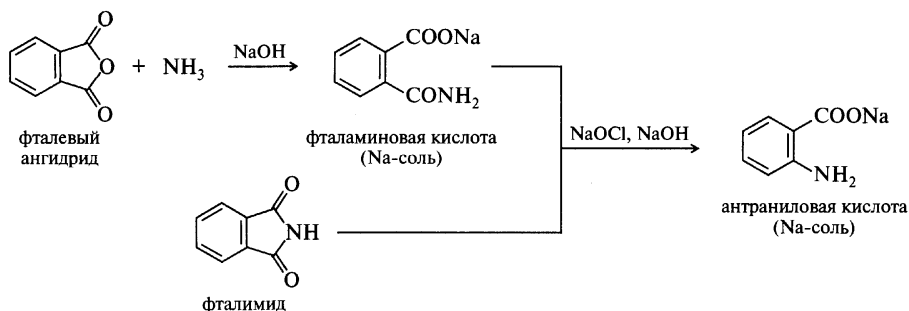


25.3.3. Получение ароматических аминокислот

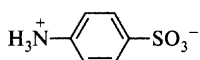
Аминокарбоновые кислоты. Поскольку ни аминогруппу, ни карбоксильную группу нельзя непосредственно ввести в молекулу бензола или его гомологов, то стратегия синтеза ароматических аминокислот заключается во взаимопревращениях функциональных групп, легко вводимых в кольцо, причем в необходимые положения. Так, из *m*- и *p*-нитротолуолов получают *m*- и *p*-аминобензойные кислоты, например:



Для синтеза *o*-аминобензойной (антраниловой) кислоты удобнее использовать фталевый ангидрид, из которого щелочным гидролизом в присутствии аммиака получают сначала фталаминовую кислоту. Расщепление последней по Гофману приводит к образованию антраниловой кислоты. Аналогичным расщеплением фталимида антраниловая кислота получается с выходом 84%:

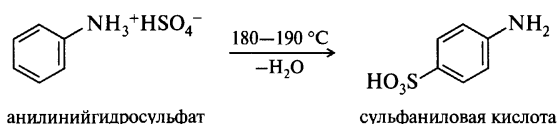


Аминосulьфоновые кислоты. Из этой группы аминокислот наибольшее практическое значение имеет *n*-аминобензолсульфоновая (сульфаниловая) кислота, представляющая собой внутреннюю соль (хотя записывается обычно в виде неионизированного соединения):



внутренняя соль сульфаниловой кислоты

Лабораторный и промышленный способы получения сульфаниловой кислоты заключаются в нагревании анилинйгидросульфата:

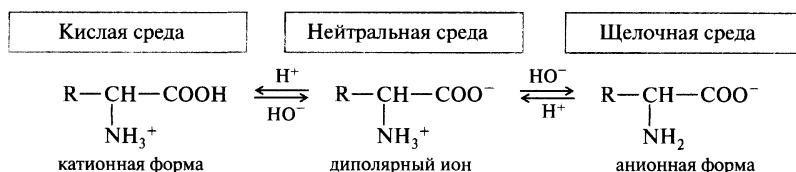


25.4. Химические свойства аминокислот

Ввиду специфики химического поведения аминокислот различных типов их химические свойства рассматриваются отдельно по типам, характеризующимся взаимным расположением функциональных групп.

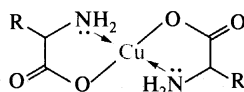
25.4.1. Свойства α -аминокислот

Кислотно-основные свойства. Аминокислоты являются амфотерными соединениями, что обусловлено одновременным присутствием в молекуле основной (NH_2) и кислотной (COOH) групп. Однако привычное написание формул аминокислот как соединений, содержащих амино- и карбоксильную группы — $\text{RCH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$, является условным и не отражает их истинного строения. И в кристаллическом состоянии, и в среде, близкой к нейтральной, аминокислоты существуют в виде внутренней соли — *диполярного иона*, называемого также *цвиттер-ионом* (от нем. *Zwitterion* — гибридный ион). В сильноокислой среде (pH 1–2) в аминокислотах полностью протонирована аминогруппа и не диссоциирована карбоксильная группа. В сильнощелочной среде (pH >12), напротив, свободна аминогруппа и полностью ионизирована карбоксильная:



Заметим, что при написании этого же кислотно-основного взаимодействия, исходя из «классической» формулы аминокислот, структуры ионных форм были бы такими же, как в приведенной схеме. Поэтому в записи схем реакций чаще используют формулы аминокислот в неионизированной форме.

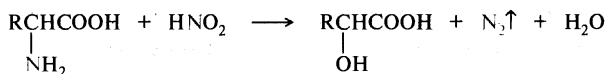
Кроме солей, которые образуют α -аминокислоты с сильными кислотами или щелочами, известны комплексные соли многих аминокислот с ионами двухвалентных металлов. Наиболее устойчивы комплексы с ионами Cu^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , Co^{2+} (в порядке снижения стабильности). Так, с гидроксидом меди(II) получаются кристаллические хелатные соли синего цвета, которые используются для выделения и очистки аминокислот:



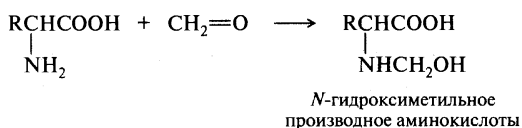
Для каждой аминокислоты существует определенное значение pH , называемое *изоэлектрической точкой* (обозначается pI или pH_i), при котором содержание дипольного иона максимально. Для алифатических аминокислот это значение составляет 6,0, т. е. находится в слабокислой области (см. табл. 25.1). Это объясняется тем, что кислотность группы $-\text{NH}_3^+$ в дипольном ионе выше основности группы $-\text{COO}^-$. Для кислот с дополнительными слабокислотными функциональными группами (SH -группа цистеина и OH -группы серина, треонина и тирозина) значения pI лежат в более кислой области (5,0—5,7). Аспарагиновая и глутаминовая кислоты, содержащие дополнительную карбоксильную группу, относятся к кислым аминокислотам (pI в области 3) и превосходят по кислотности уксусную кислоту. Напротив, диаминокислота лизин, а также аргинин, где дополнительным центром основности служит гуанидиновая группировка, являются представителями основных аминокислот (pI 9,6 и 10,8 соответственно). Их основность сопоставима с основностью аммиака и алифатических аминов.

Кислотно-основные свойства аминокислот обуславливают возможность разделения и идентификации их методами ионообменной хроматографии и электрофореза.

Реакции аминогруппы. Аминокислоты, содержащие первичную аминогруппу, подвергаются дезаминированию в реакции с азотистой кислотой. Используя эту реакцию, известную как метод Ван Слайка (1910), количественно определяют аминокислоты по объему выделившегося азота:



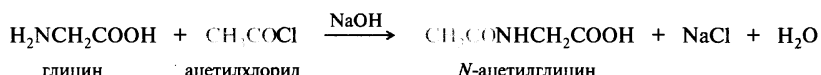
Несмотря на то что аминокислоты являются амфотерными соединениями, они могут быть оттитрованы щелочью по методу Сёренсена. Для этого аминокислоту предварительно обрабатывают избытком формалина, что приводит к образованию достаточно устойчивого N -гидроксиметильного производного, в котором основные свойства аминогруппы значительно понижены:



В результате становится возможным титрование полученного продукта, что и применяется в количественном анализе аминокислот. Этот метод называется также *формальным титрованием*.

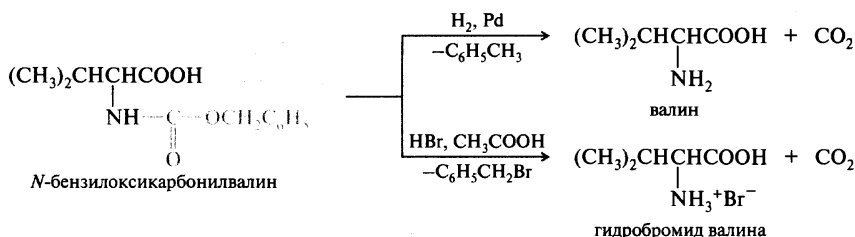
Методы Ван Слайка и Сёренсена сохранили лишь историческое значение в связи с появлением более эффективных методов анализа.

Аминокислоты подвергаются *N*-ацилированию по реакции Шоттена—Баумана (см. 20.5) при значениях *pH*, превышающих *pI* данной аминокислоты, т. е. когда аминогруппа не протонирована:

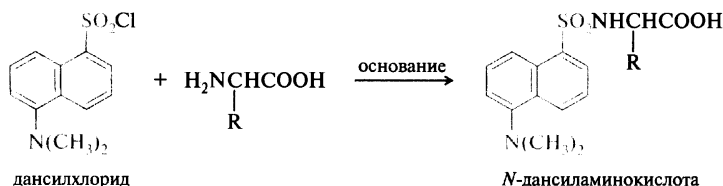


Если используются чувствительные к гидролизу хлорангидриды, то реакцию необходимо проводить при низкой температуре (0–10 °C) при строго контролируемом значении *pH*.

N-Ацилирование часто служит способом защиты аминогруппы. Однако удаление этой защиты нередко бывает затруднительным, так как амиды карбоновых кислот гидролизуются в жестких условиях. К одной из самых распространенных и легко удаляемых защитных групп относится бензилоксикарбонильная группа —COOCH₂C₆H₅, вводимая в указанных выше условиях. Источником этой группы является бензилхлороформиат ClCOOCH₂C₆H₅, называемый также бензилоксикарбонилхлоридом. Эта защитная группа легко удаляется каталитическим гидрогенолизом, действием бромоводорода в уксусной кислоте на холоду и другими методами:

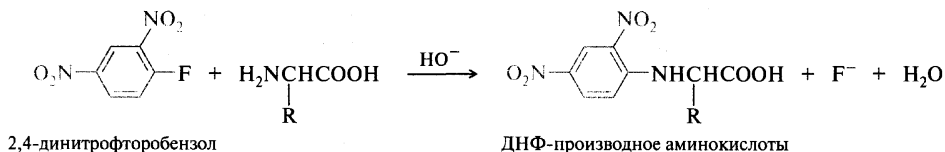


В ряде случаев реакции *N*-ацилирования применяются для получения производных аминокислот с целью их последующего анализа высокочувствительными физическими методами. К таким производным относятся *дансильные* производные, образующиеся при действии дансилхлорида (5-диметиламинонафталин-1-сульфонилхлорида) на аминокислоты:



Дансиламинокислоты обладают интенсивной флуоресценцией в УФ-области спектра, что позволяет обнаруживать их в количестве до 10^{–11} моль (порядка 0,001 мкг!).

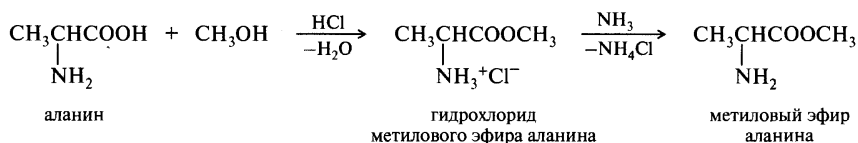
Еще одной реакцией, применяемой в анализе аминокислот, служит введение динитрофенильного (ДНФ) остатка в аминогруппу — реакция *Сенгера* (1945). Она является примером нуклеофильного замещения в ароматическом ядре, которое становится возможным благодаря наличию сильных электроноакцепторных заместителей:



Следует отметить, что с динитрофторобензолом реагируют обе аминогруппы лизина, а также ОН-группы гидроксиаминокислот и SH-группа цистеина.

Эта реакция (как и описанное выше ацилирование дансилхлоридом) проводится обычно не с самими аминокислотами, а с пептидами или белками, от которых затем отщепляют ДНФ-производное аминокислоты. Окрашенные в желтый цвет производные анализируют хроматографическими методами.

Реакции карбоксильной группы. Одной из важнейших реакций аминокислот является этерификация. Принципиально эта реакция мало отличается от этерификации обычных карбоновых кислот; различие состоит в том, что в случае аминокислот применяют не каталитическое количество минеральной кислоты, а больше чем эквивалентное. Причина этого заключается в амфотерности аминокислот. В качестве кислоты чаще всего применяют газообразный хлороводород. Сложные эфиры получаются при этом в виде соответствующих солей по аминогруппе. Перевод соли в эфир со свободной аминогруппой осуществляется действием различных реагентов: спиртовым раствором аммиака на холоду, третичными аминами, алкоксидами металлов (желательно того же спирта, которым проводилась этерификация, во избежание переэтерификации полученного эфира).



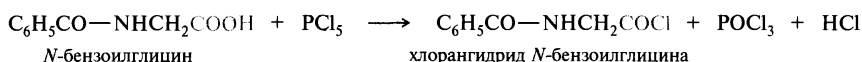
В отличие от самих аминокислот сложные эфиры не имеют дипольной структуры и являются относительно летучими веществами (могут быть перегнаны в вакууме). Они были использованы еще Э. Фишером (1901) в анализе смеси α -аминокислот, образующихся при расщеплении белков, и применяются до настоящего времени в современных методах анализа (газожидкостная хроматография, масс-спектрометрия).

Такие реакционноспособные производные аминокислот, как галогенангидриды и ангидриды, в принципе не могут существовать из-за присутствия в молекуле нуклеофильного центра — аминогруппы. Но галогенангидриды и ангидриды *N*-ацилированных аминокислот известны и применяются (особенно ангидриды) в синтезе различных производных по карбоксильной группе и, в первую очередь, — *пептидов*.

Пептидами называются вещества, в которых остатки аминокислот связаны друг с другом амидной (пептидной) связью за счет карбоксильной группы одной аминокислоты и аминогруппы другой, как, например, в дипептиде $H_2NCH(R)CO-NHCH(R')COOH$.

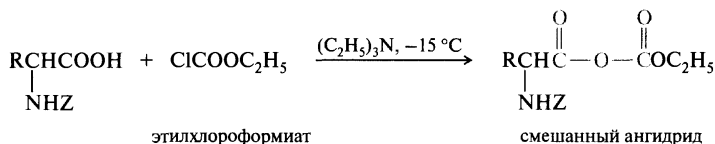
Создание пептидной связи было на протяжении всего XX в. едва ли не важнейшей задачей химии аминокислот. Синтез пептидов представляет самостоятельный раздел органической химии и выходит за рамки настоящего курса. Здесь лишь вскользь будут затронуты некоторые вопросы получения и превращения производных аминокислот по карбоксильной группе.

Хлорангидриды *N*-ациламинокислот, как и карбоновых кислот, образуются под действием пентахлорида фосфора или тионилхлорида на *N*-ациламинокислоты и были применены еще Э. Фишером (1903) в синтезе первых пептидов.



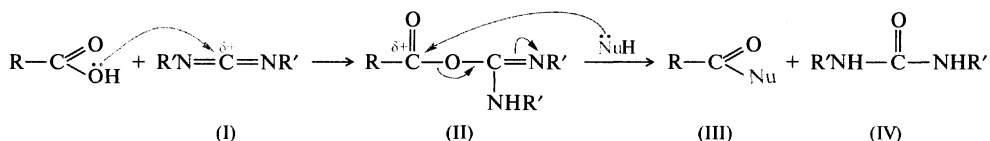
Как ацилирующие агенты хлорангидриды аминокислот сейчас практически не используются вследствие их чрезвычайно высокой реакционной способности, приводящей к побочным реакциям (особенно в синтезе пептидов), а часто и к рацемизации оптически активных аминокислот.

Высокой ацилирующей способностью обладают *смешанные ангидриды* аминокислот и алкилкарбонатов, легко образующиеся при взаимодействии алкилхлороформиатов с *N*-замещенными аминокислотами (*Z* — защита аминогруппы):



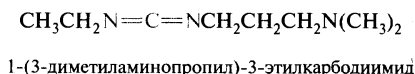
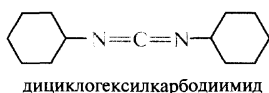
Карбодимидный метод. Как известно, в синтезе функциональных производных карбоновых кислот наиболее реакционноспособными являются галогенангидриды и ангидриды кислот. В последние десятилетия были разработаны методы ацилирования самими карбоновыми кислотами, активирование которых происходит *in situ*. В числе таких активирующих реагентов первыми были дизамещенные карбодимиды $RN=C=NR$ (1955).

Нуклеофильная атака атомом кислорода карбоновой кислоты электронодефицитного центра карбодиимида (I) приводит к образованию дизамещенной *O*-ацилизомочевины (II) — активного ацилирующего агента. При последующем взаимодействии с нуклеофильным реагентом (NuH на приводимой схеме), т. е. со спиртом, первичным или вторичным амином, получается продукт (III) (сложный эфир или амид соответственно) и 1,3-дизамещенная мочеви́на (IV).



В отсутствие специально добавленного нуклеофила карбоновая кислота превращается в ангидрид.

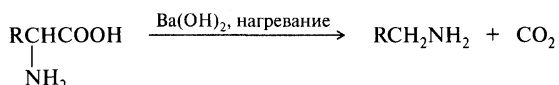
Из карбодиимидов наиболее широко используется дициклогексилкарбодиимид, что в значительной степени связано с низкой растворимостью в большинстве растворителей образующейся в результате реакции 1,3-дициклогексилмочевины.



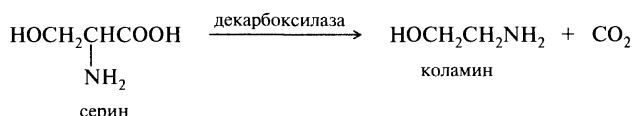
Карбодиимидный метод ацилирования привлекателен высокими выходами целевых продуктов, мягкими условиями проведения реакции (температура 0—20 °С и ниже), простотой эксперимента (в подходящем растворителе смешиваются эквимольные количества реагентов и карбодиимида), включая и простоту выделения продукта реакции.

В последнее время широко применяются и водорастворимые карбодиимиды, один из которых приведен выше. Для этих соединений примечательно то, что отщепление элементов воды от кислоты и нуклеофильного реагента они осуществляют в водной среде.

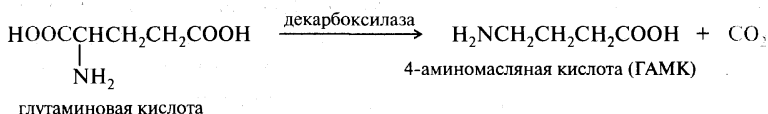
α -Аминокислоты при нагревании в присутствии гидроксида бария подвергаются декарбоксилированию с образованием аминов:



Эта реакция не представляет практического интереса *in vitro*, но в биологических системах ее роль значительна. Амины, образующиеся в результате ферментативного декарбоксилирования аминокислот *in vivo*, называются *биогенными аминами*. Таким путем из серина получается **коламин** (2-аминоэтанол) — предшественник холина (см. 17.4.2) и ацетилхолина в организме:



Аналогичное превращение гистидина приводит к **гистамину**, а из глутаминовой кислоты образуется 4-аминомасляная кислота, называемая традиционно, но не строго номенклатурно, также γ -аминомасляной кислотой (ГАМК):



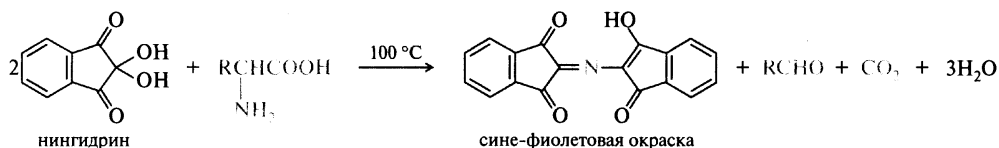
Реакции с одновременным участием amino- и карбоксильной групп. При нагревании до температуры ~200 °С α -аминокислоты подвергаются межмолекулярному ацилированию с образованием циклических шестичленных диамидов, называемых *дикетопиперазинами* (от аналогичного гетероцикла с двумя атомами азота — пиперазина):



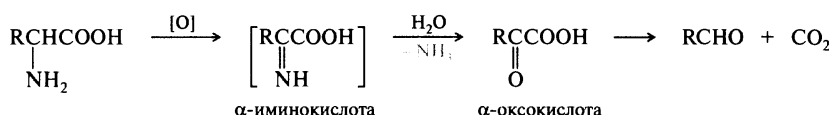
Выходы дикетопиперазинов обычно невысоки, так как в реакции образуется много побочных продуктов, в том числе линейные полиамиды общей формулы —NH—CHR—CO—_n . Значительно легче вступают в подобную реакцию не сами аминокислоты, а их сложные эфиры (со свободной аминогруп-

пой). Так, эфиры глицина в растворе самопроизвольно циклизируются в дикетопиперазины даже при комнатной температуре.

Нингидриновая реакция является одной из старейших (1910), но широко применяемых и до сих пор, цветных реакций на α -аминокислоты. Тем не менее природа всех образующихся окрашенных продуктов до сих пор окончательно не установлена. Упрощенно схема реакции может быть представлена следующим образом:



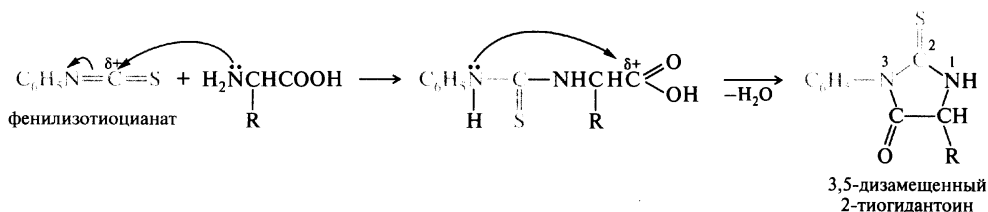
Общепринятой считается описываемая ниже цепь превращений. При нагревании с избытком нингидрина (гидратной формы трикетона — индантриона-1,2,3) аминокислота претерпевает окислительное деаминацию (через промежуточную α -иминокислоту) в α -оксокислоту, которая далее подвергается декарбоксилированию:



Выделившийся в этих превращениях аммиак взаимодействует далее с нингидрином с образованием окрашенного продукта, имеющего максимум поглощения при длине волны 570 нм.

С помощью нингидриновой реакции α -аминокислоты обнаруживаются визуально на хроматограммах и электрофореграммах, а также спектрофотометрически с использованием автоматических анализаторов аминокислот. Высокая чувствительность метода позволяет обнаружить 10^{-9} моль (менее 1 мкг) аминокислоты. Однако эта реакция неспецифична, так как окрашенные продукты с нингидрином дают не только α -аминокислоты (как многие ошибочно считают), но и β -аминокислоты, а также аммиак, первичные и вторичные амины, мочевины, белки и ряд других соединений, содержащих аминогруппу. Кроме того, колориметрический анализ непригоден для суммарного определения аминокислот, так как интенсивность окраски продукта реакции зависит от природы аминокислоты.

Важной аналитической реакцией α -аминокислот является их взаимодействие с фенилизотиоцианатом $\text{C}_6\text{H}_5\text{—N=C=S}$, приводящее к образованию гетероциклических производных — **тиогидантоинов**. Превращение включает две последовательные нуклеофильные реакции. На первом этапе происходит присоединение по связи C=N изотиоцианата, на втором — внутримолекулярная циклизация с образованием амидной связи:

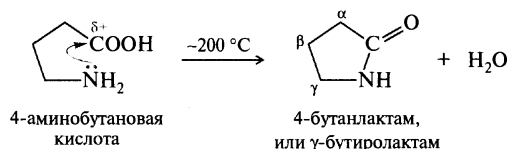


Эта реакция, как и рассмотренные ранее реакции образования дансильных и динитрофенильных производных, применяется в анализе аминокислот, отщепляемых от пептидной или белковой молекулы.

25.4.2. Свойства аминокислот с удаленными функциональными группами

Аминокислоты этого типа по химическим свойствам во многом напоминают гидроксикислоты с аналогичным расположением функциональных групп.

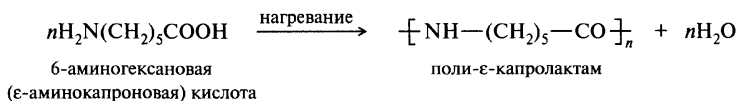
γ- и δ-Аминокислоты. Специфической реакцией, протекающей при нагревании γ- и δ-аминокислот, является внутримолекулярное взаимодействие функциональных групп с образованием циклических амидов — *лактамов*. Этому способствует возможность для исходных аминокислот принимать клешневидную конформацию, а также термодинамическая устойчивость образующихся пяти- и шестичленного циклов.



В номенклатуре лактамов применяется тот же принцип, что и для лактонов (см. 23.3.1), только с использованием суффикса *-лактam* (вместо *-лактон* или *-олид*). Кроме того, лактамы часто называются как оксопроизводные азотсодержащих гетероциклов (здесь этот аспект не рассматривается).

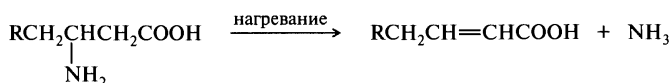
γ- и δ-Лактамы являются типичными амидами и могут быть гидролизованы в соответствующие аминокислоты нагреванием с растворами сильных кислот или щелочей.

ε-Аминокислоты. Эти аминокислоты, и особенно кислоты с еще большим числом метиленовых звеньев, разделяющих группы NH₂ и COOH, при нагревании превращаются, главным образом, не в лактамы, а в линейные *полиамиды*. Преимущественное протекание межмолекулярной реакции обусловлено значительно меньшей устойчивостью циклов, включающих семь и более атомов.



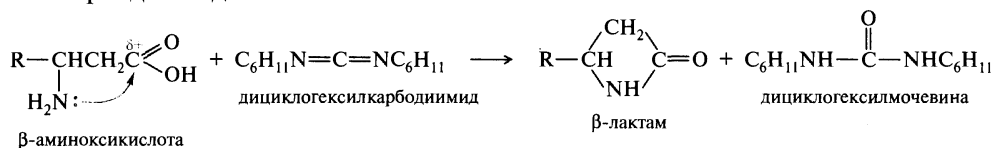
Как уже говорилось, ε-капролактam, наиболее значимый из лактамов в практическом отношении, получается иным путем (см. 25.3.2).

β-Аминокислоты. Эти соединения при нагревании до 200 °С отщепляют молекулу аммиака, превращаясь в α,β-ненасыщенные кислоты. Элиминирование аммиака наблюдается в щелочной среде уже при 37 °С.



В этом отношении β-аминокислоты напоминают β-гидроксикислоты (см. 23.3.3). Внутри- и межмолекулярное ацилирование аминогруппы здесь также не происходит вследствие неустойчивости четырех- или восьмичлен-

ного циклов. Однако четырехчленные циклические амиды (β -лактамы) образуются в мягких условиях при внутримолекулярном ацилировании в присутствии карбодиимидов:



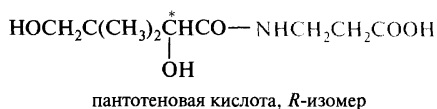
Прочность амидной связи $\text{CO}-\text{NH}$ и ее весьма высокая гидролитическая устойчивость обусловлена p, π -сопряжением, приводящим к частичной двоевязанности атомов углерода и азота. Но в β -лактамах такое перераспределение электронной плотности приводит к еще большей напряженности и без того напряженного четырехчленного цикла.

Несмотря на гидролитическую нестабильность β -лактамного цикла, он является структурным фрагментом природных антибактериальных средств пенициллинов и цефалоспоринов, относящихся к группе β -лактамных антибиотиков (см. 25.5).

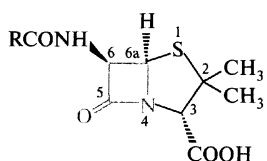
25.5. Биологически значимые аминокислоты и их производные

α-Аминокислоты. Наибольшее биологическое значение имеют α-аминокислоты, являющиеся структурными единицами важнейшего класса биополимеров — белков. Им принадлежит весомая роль в современной молекулярной биологии. Некоторые аминокислоты являются предшественниками в биосинтезе физиологически активных веществ — адреналина, норадреналина, дофамина, серотонина, гистамина. Такие аминокислоты, как глицин, метионин, аспарагиновая и глутаминовая кислоты или их соли, нашли самостоятельное применение в качестве лекарственных средств.

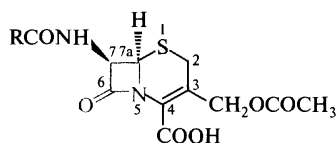
β-Аминокислоты. Единственная из β-аминокислот, лишь изредка встречающаяся в белках, это β-аланин $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$. В виде *N*-ацильного производного входит в состав **пантотеновой кислоты** (витамина B_5):



β-Лактамные антибиотики. Основу структуры этих соединений, к которым относятся *пенициллины* и *цефалоспорины*, составляют конденсированные системы β-лактамного кольца (выделено цветом) и пяти- или шестичленного гетероциклов соответственно. Лактамное кольцо в обоих антибиотиках содержит аминогруппу, ацилированную различными карбоновыми кислотами:



общая структура пенициллинов



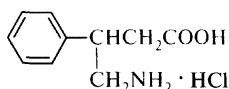
общая структура цефалоспоринов

Долгое время в медицинской практике применялись **бензилпенициллин** (пенициллин G, $R = C_6H_5CH_2-$) и **феноксиметилпенициллин** (пенициллин V, $R = C_6H_5OCH_2-$), к которым многие штаммы микроорганизмов приобрели устойчивость. В настоящее время бензилпенициллин, производимый биосинтетически, превращают ферментативным или химическим гидролизом в 6-аминопенициллановую кислоту — неацилированный аналог пенициллинов. Из последней путем ацилирования и другими модификациями молекулы были получены тысячи полусинтетических пенициллинов, среди которых выявлены десятки веществ с большей активностью, с более широким спектром действия и с большей устойчивостью. К ним относится, например, **ампициллин** [$R = C_6H_5CH(NH_2)-$].

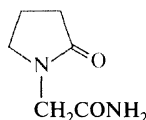
Нестабильность пенициллинов характеризуется следующим фактом: лактамный цикл бензилпенициллина является примерно на 25 кДж/моль более напряженным, чем цикл модельного β -лактама.

Круг цефалоспориновых антибиотиков, которые в основном являются тоже полусинтетическими продуктами, весьма широк. В их структурах варьировались не только радикалы R ацильных остатков, но и заместители у атома C-3, а также другие элементы структуры. В молекулах наиболее активных цефалоспоринов часто содержатся дополнительные гетероциклы. Важное преимущество цефалоспоринов перед пенициллинами заключается в их более высокой гидролитической устойчивости.

γ -Аминомасляная кислота (ГАМК) $H_2N(CH_2)_3COOH$. Принимает участие в метаболических процессах в головном мозге и является нейромедиатором. Используется в медицинской практике под названием **аминалон** (за рубежом — гаммалон), по характеру действия приближается к ноотропным препаратам. На основе ГАМК созданы новые ноотропные средства, такие, как **фенибут** и **пирацетам** (ноотропил):

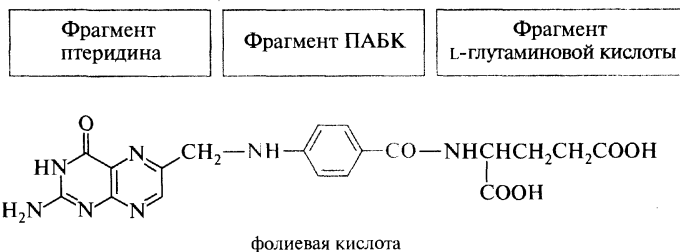


фенибут

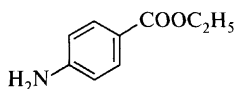


пирацетам (ноотропил)

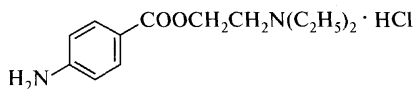
***l*-Аминобензойная кислота (ПАБК).** Это важнейшая из ароматических аминокислот является ростовым фактором микроорганизмов. Входит как структурный фрагмент в молекулу **фолиевой кислоты** (витамина B_9), играющей важную роль в метаболизме белков и нуклеиновых кислот. Другие структурные звенья фолиевой кислоты представлены фрагментами L-глутаминовой кислоты и гетероциклической системы птеридина:



Сложные эфиры ПАБК **анестезин** (этиловый эфир) и **новокаин** (2-диэтиламиноэтиловый эфир в виде гидрохлорида) используются как местноанестезирующие ненаркотические препараты:



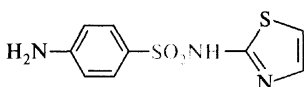
анестезин



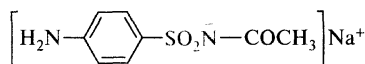
новокаин

История их использования в медицине насчитывает почти 100 лет, они были одними из первых синтетически полученных анестетиков. Несмотря на открытие более эффективных обезболивающих средств, эти эфиры, особенно водорастворимый новокаин, до сих пор применяются широко благодаря их низкой токсичности и ценным фармакологическим свойствам.

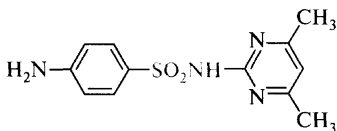
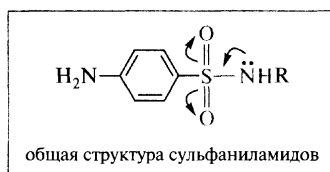
Сульфаниламиды. Амид сульфаниловой кислоты — сульфаниламид ($R = H$ в приведенной ниже схеме), известный под названием **стрептоцид**, является родоначальником огромного семейства химиотерапевтических антибактериальных средств.



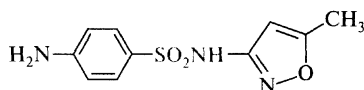
норсульфазол



сульфацил-натрий (альбуцид-натрий)



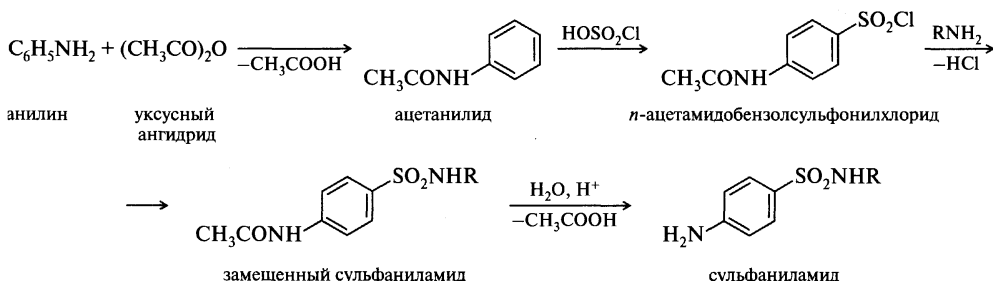
сульфадимезин

сульфаметоксазол — компонент
комбинированного препарата бактрим (бисептол)

За более чем полувековой период существования сульфаниламидных препаратов было синтезировано свыше 10 тыс. производных, отличающихся главным образом природой заместителя R в сульфонамидной группе. Реже модификации структуры затрагивали аминогруппу, связанную с бензольным кольцом. Несколько десятков сульфаниламидов применяются в медицине, и в большинстве из них заместитель R представлен различными гетероциклическими структурами.

Сульфаниламиды плохо растворимы в воде, их растворимость повышается в щелочных средах благодаря наличию в молекуле NH -кислотного центра, обусловленного p, π -сопряжением в сульфанамидном фрагменте. Некоторые сульфаниламиды применяются в виде натриевых солей, например сульфацил-натрий (см. схему выше).

Синтез сульфаниламидов осуществляют не из самой сульфаниловой кислоты, амидами которой они являются, а из анилина, как показано на схеме:



Это вызвано трудностями превращения сульфогруппы в сульфонамидную при наличии свободной аминогруппы в ароматическом ядре. На первом этапе анилин превращают в ацетаниlid, защищая этим аминогруппу. На следующей стадии ацетаниlid подвергают сульфохлорированию (см. 12.4.1) и получают хлорангидрид замещенной сульфаниловой кислоты. Ключевой стадией синтеза является нуклеофильное замещение атома хлора действием аммиака или аминов в присутствии акцептора хлороводорода (обычно это избыток амина или раствор щелочи или карбоната). На заключительном этапе гидролизом удаляют защитную ацетильную группу.

Такой избирательный гидролиз одной из двух амидных групп (ацетамидной и сульфонамидной) возможен благодаря значительно большей гидролитической стабильности сульфонамидов. Нелишне отметить, что и галогенангидриды сульфоновых кислот намного устойчивее к гидролизу, чем галогенангидриды карбоновых кислот. Так, некоторые сульфонилхлориды могут быть даже перекристаллизованы из воды.

О механизме антибактериального действия сульфаниламидов. Сульфаниламиды относятся к лекарственным средствам, механизм действия которых достаточно изучен на молекулярном уровне. Полагают, что сульфаниламиды конкурируют с *п*-аминобензойной кислотой (благодаря подобию геометрических параметров их молекул) на стадии биосинтеза фолиевой кислоты и других веществ, необходимых для жизни и развития многих форм микроорганизмов. Иными словами, сульфаниламиды являются антиметаболитами ПАБК, и принцип их действия заключается в блокировании биохимических процессов связывания ПАБК, в результате чего нарушается рост и размножение микроорганизмов. Таким образом, сульфаниламиды действуют только на те виды микробов, которые самостоятельно производят фолиевую кислоту, и не действуют на микроорганизмы, утилизирующие кислоту в готовом виде.

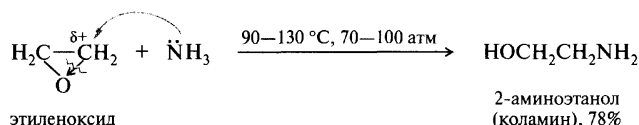
25.6. Аминоспирты

Аминоспирты различаются взаимным расположением функциональных групп. Геминальные аминоспирты $\text{RCH}(\text{OH})\text{NH}_2$, т. е. гипотетические продукты присоединения аммиака к альдегидам, неустойчивы вследствие легкого элиминирования молекулы воды или аммиака.

Наиболее изученными и практически важными являются 1,2-аминоспирты, где группы NH_2 и OH находятся у соседних атомов углерода. Кроме того, аминогруппа в этих гетерофункциональных соединениях бывает первичной, вторичной, третичной и даже в виде четвертичного аммониевого иона, как, например, в холине $[(\text{CH}_3)_3\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}]^+$.

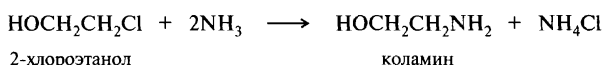
Аминоспирты проявляют химические свойства и аминов, и спиртов. Однако взаимное влияние функциональных групп приводит к ряду особенностей. Из-за электроноакцепторного действия ОН-группы основность аминоспиртов и нуклеофильность их атома азота ниже, чем у алифатических аминов, т. е. они образуют соли только с сильными минеральными и органическими кислотами, а реакции *N*-алкилирования и другие нуклеофильные реакции протекают для них труднее. Нуклеофильность атома кислорода ОН-группы также понижена благодаря $-I$ -эффекту аминогруппы, в результате чего аминоспирты труднее этерифицируются, чем алифатические спирты.

В промышленности 1,2-аминоспирты получают действием большого избытка аммиака или аминов на 1,2-эпоксиды:

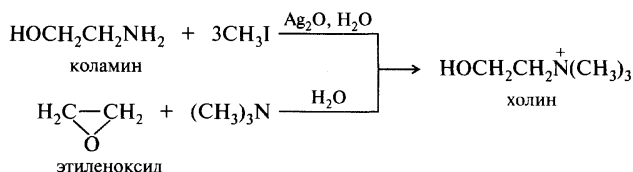


Реакция протекает неоднозначно, так как образующийся коламин (часто нестрого называемый «этаноломином») также способен раскрывать эпоксидный цикл. В результате даже с применением 15-кратного количества аммиака побочно образуется 16% диэтанолamina (HOCH_2CH_2)₂NH и 4% триэтанолamina (HOCH_2CH_2)₃N (здесь использованы неноменклатурные названия ввиду сложности систематических названий соединений такого типа).

В лабораторных условиях коламин может быть получен действием аммиака на 2-хлорэтанол. Но и в этом случае трудно избежать полиалкилирования, характерного для синтеза аминов из галогенопроизводных (см. 21.4.3). Поэтому приводимая схема носит лишь принципиальный характер:



Коламин и его *N*-метилованное производное **холин** содержатся в тканях организма и участвуют в построении клеточных мембран. Выше говорилось, что коламин получается *in vivo* при декарбоксилировании серина (см. 25.4.1), а последующее исчерпывающее *N*-метилирование коламина приводит к образованию холина (см. 17.4.2). Химическим путем холин также может быть получен в результате метилирования коламина или действием триметиламина на этиленоксид (или 2-хлорэтанол):

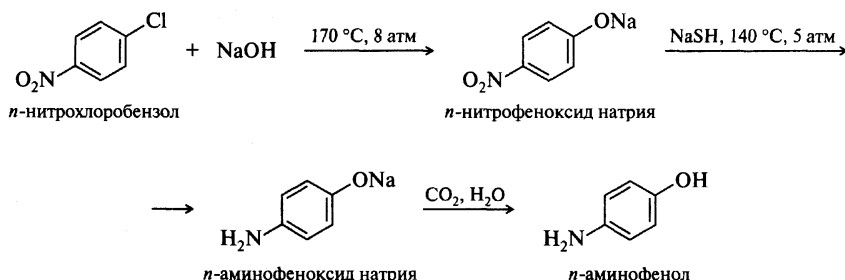


Сложный эфир холина **ацетилхолин** $[\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3]^+$ является важнейшим нейромедиатором, т. е. химическим передатчиком нервного импульса.

25.7. Аминофенолы

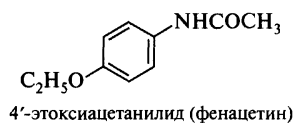
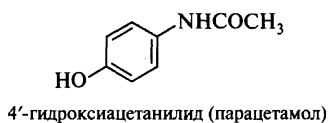
В строгом смысле к аминофенолам относятся соединения, в которых функциональные группы NH_2 и OH присоединены к бензольному кольцу. Биологически значимыми являются также производные фенолов, содержащие аминогруппу в боковой алкильной цепи (часто с дополнительной гидроксильной группой). Соединения такого типа, в которых фенольный фрагмент молекулы представлен пирокатехином, называют *катехоламинами* (в англоязычной литературе пирокатехин называется *catechol*).

Из трех изомерных аминофенолов наибольший интерес представляет *пара*-изомер, получаемый в промышленном масштабе из *n*-нитрохлорбензола по следующей схеме:



Аминофенолы, особенно *орто*- и *пара*-изомеры, легко окисляются на воздухе с образованием продуктов хиноидной структуры, окрашенных в темный цвет. В этом отношении они напоминают соответствующие двухатомные фенолы — пирокатехин и гидрохинон. Некоторые производные аминофенолов, например, *N*-метилированный *p*-аминофенол (метол) $\text{HOC}_6\text{H}_4\text{NHCH}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{SO}_4$, применяются как фотографические проявители.

Два производных *p*-аминофенола, весьма простых по структуре, находят применение в медицине как обезболивающие и жаропонижающие средства. Это — **парацетамол** и, в меньшей степени, **фенацетин**:



Парацетамол представляет собой *N*-ацетилированный *p*-аминофенол и легко образуется при действии на последний эквимольного количества уксусного ангидрида. Избирательность ацилирования обеспечивается более высокой нуклеофильностью атома азота в сравнении с нуклеофильностью атома кислорода.

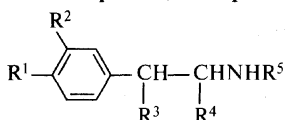
Фенацетин может быть получен в три стадии из *p*-нитрохлорбензола по схеме, аналогичной приведенной выше для синтеза *p*-аминофенола. Промежуточными продуктами превращений являются *p*-нитрофенетол, *p*-этоксанилин (фенетидин), который на заключительном этапе подвергается *N*-ацетилированию (предлагаем самостоятельно написать схемы протекающих реакций).

Катехоламины и родственные соединения. Важнейшими из катехоламинов являются **адреналин** и **норадреналин** — гормоны мозгового слоя надпочечников человека и животных (структуры этих и обсуждаемых далее соединений представлены в табл. 25.2). Рассмотрение биологической функции этих гормонов выходит за рамки курса; укажем лишь, что адреналин и норадреналин, как и холин, относятся к нейромедиаторам, участвуют в регуляции сердечной деятельности и обмена углеводов и жиров.

Адреналин выделяют из надпочечников крупных животных и получают химическим синтезом, исходя из пирокатехина и хлороацетилхлорида. Кстати, он был первым гормоном, полученным синтетически еще в 1908 г. Разработаны также методы получения дофамина и норадреналина. Эти три катехоламина используются в медицине как лекарственные средства, причем адреналин и норадреналин в виде солей — гидрохлоридов или гидротартратов.

К адреналину близок по структуре алкалоид **эфедрин**, содержащийся в различных видах эфедры (*Ephedra* L.). Синтезированы многочисленные структурные аналоги катехоламинов, некоторые из них применяются в медицине как адреностимуляторы, например, **изадрин** и **мезатон** (см. табл. 25.2). Известны синтетические аналоги, вообще не содержащие гидроксильных групп, т. е. являющиеся типичными аминами, такие, как **фенамин** (амфетамин) и **первитин**. Тем не менее структурное сходство с катехоламинами придает этим соединениям адреностимулирующие свойства; кроме того, фенамин и первитин оказывают сильное и продолжительное действие на центральную нервную систему.

Т а б л и ц а 25.2. Биологически значимые производные фенэтиламина общей формулы



Название	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
Адреналин	ОН	ОН	ОН	Н	CH ₃
Норадреналин*	ОН	ОН	ОН	Н	Н
Дофамин	ОН	ОН	Н	Н	Н
Изадрин	ОН	ОН	ОН	Н	CH(CH ₃) ₂
Мезатон	ОН	Н	ОН	Н	CH ₃
Эфедрин	Н	Н	ОН	CH ₃	CH ₃
Фенамин (амфетамин)	Н	Н	Н	CH ₃	Н
Первитин	Н	Н	Н	CH ₃	CH ₃

* В номенклатуре ИЮПАК приставка «нор-» является составной частью некоторых тривиальных названий и обозначает отсутствие какого-либо заместителя, а чаще — звена CH₂, в том числе и при уменьшении цикла. В противоположность этому добавление звена CH₂, как и увеличение цикла, обозначается приставкой «гомо-» перед тривиальным названием.

Предметный указатель*

- Абсолютная конфигурация 96—97
Агонисты 132
Адамантан 106, 172
Адамса катализатор 204
S-Аденозилгомоцистеин 416
S-Аденозилметионин 416
Аденозинтрифосфорная кислота (АТФ) 416
Адипиновая кислота 178, 404, 450, 455, 464, 470
Адреналин 129, 605
Адриамицин 443
Азелаиновая кислота 203
Азиды 307—308
Азины 431
Азиридины 518
Азобензол 537, 553—556
2,2'-Азобис(изобутиронитрил) 491, 554
Азокомпоненты 547
Азоксibenзол 537, 555
Азосоединения 553—557
Азотистая кислота 487, 499, 524—527, 592
Азулен 66, 251, 252, 289—290, 553
Азулен-1,3-дисульфоновая кислота 290
Аконитовая кислота 566
Акриловая кислота 455-456, 514
— гидратация 190
— как диенофил 211, 468
— метиловый эфир 212
— получение 468
Акриловый альдегид 421, 449, 452
— ацетализация 482
— восстановление 344
— как диенофил 211
— как сопряженная система 55, 57, 71
— окисление 468
— получение 344, 358, 449
— присоединение тиолов 415
Акрилонитрил
— как диенофил 211
— как сопряженная система 55
— полимеризация 237
— получение 221, 403, 492
— присоединение нуклеофильных реагентов 197
Акролеин *см.* Акриловый альдегид
Активированный комплекс 83
Аланин 97, 584, 594
β-Аланин 599
Ализарин 289
Алифатические соединения 10
Алкадиены 205 сл.
— изолированные 205
— кумулированные 102, 205
— номенклатура 18
— получение 206—207
— сопряженные 205; *см. также*
 Бутадиен-1,3, Изопрен
— спектральная идентификация 232
Алкалоиды 128, 134, 136
Алканы 157 сл.
— галогенирование 162—163
— дегидроциклизация 167, 252
— дегидрирование 166—167, 207, 252
— изомеризация 165—166
— крекинг 167
— нитрование 163, 532—533
— каталитический риформинг 166
— номенклатура 16, 157
— окисление 164—165
— получение 159—160
— спектральная идентификация 168—171
— сульфоокисление 164, 502
— сульфохлорирование 163, 503
Алкены 182 сл.
— галогенирование 194—195, 199—200, 490
— гидратация 187—190
— гидрирование 203—204
— гидроборирование—окисление 191—192
— гидрогалогенирование 192—194
— — *анти*-присоединение 193
— — *син*-присоединение 193
— гидрокарбонилирование 456, 468
— гидроксילирование 201—202
— гидроксимеркурирование 191
— номенклатура 17—18, 182
— нуклеофильное присоединение 197
— озонлиз 200, 202—203
— окисление 200—203
— получение 185—186
— присоединение серной кислоты 190
— присоединение сероводорода и тиолов 410—411
— присоединение спиртов и фенолов 392
— присоединение хлорноватистой и бромноватистой кислот 196

* Курсивом выделены ссылки на соединения, представленные в таблицах.

- радикальное аллильное замещение 199—200
- радикальное присоединение 197—199, 411
- спектральная идентификация 227—232
- сравнение реакционной способности 196—197
- электрофильное присоединение 187 сл.
- эпоксидирование 200—201
- Алкилирование
 - алкинов 224
 - амидов 489
 - аминов 307, 521—523
 - аммиака и аминов восстановительное 517
 - аренов 253, 270—272
 - дианионов β дикарбонильных соединений 579
 - 1,3-дитиана 570
 - дитиоацеталей 429
 - карбоновых кислот 550
 - малонового эфира 469
 - мочевины 499
 - сульфонамидов 517
 - сульфоновых кислот 550
 - тиолов 414
 - фталимида 489, 515
 - эфиров β оксокарбоновых кислот 577
- C-Алкилирование
 - ароматических аминов 530
 - фенолов 376
- O-Алкилирование
 - спиртов 347—348
 - фенолов 370—371, 550
- N-Алкилфталимиды 489
- Алкины 214 сл., см. также Ацетилен
 - алкилирование 224
 - винилирование 221
 - галогенирование 217—219
 - гидратация 217, 220
 - гидрирование 159, 185, 225
 - гидрогалогенирование 217, 219
 - гидрокарбонилирование 456, 468
 - дейтерирование 223
 - димеризация 225
 - карбонилирование 222
 - кислотность 222
 - номенклатура 18, 214
 - окисление 224—225
 - получение 215—217
 - присоединение нуклеофильных реагентов 220, 392—393
 - присоединение электрофильных реагентов 218
 - спектральная идентификация 229—232
 - циклоолигомеризация 226
- Аллены 102, 205—206
- Аллил-анион 55, 57—58
- 2-Аллилацетоуксусный эфир 578, 580
- Аллилбензилметилфениламмониййодид 518
- Аллилбромид 301, 325
- Аллилгалогениды 325—327, 333, 578
- Аллилиодид 327
- Аллил-катион 55, 57—58
- Аллиллитий 433
- Аллиловый спирт 301, 305, 325, 342, 344
- Аллил-радикал 55, 57—58
- Аллилхлорид 299
 - в синтезе глицерина 344
 - гидролиз 305
 - замещение хлора 327, 412, 523
 - получение 199, 344
- Альдегиды см. Карбонильные соединения
- Альдоли 436, 573
- Альдольная конденсация 435—436
- Альдольное расщепление 435, 564
- Алюмогидрид лития 438, 443, 481, 488
- Амбидентные нуклеофилы 488, 578
- Амгаладин 449
- Амиды 472, 483 сл.
 - алкилирование 489
 - ацилирование 488
 - восстановление 488, 515
 - галогенирование 490
 - гидролиз 486
 - дегидратация 488
 - кислотно-основные свойства 485—486
 - номенклатура 34—35
 - получение 464, 474, 483—484
 - расщепление азотистой кислотой 487
 - расщепление по Гофману 491
 - строение амидной группы 484—485
 - сульфоновых кислот 506—507
- Амиды металлов 521
- Аминалон 600
- 4-Аминоазобензол 549
- Аминоазосоединения см. Триазены
- Аминоакридин 73
- 3-Аминобензальдегид 545
- 2-Аминобензойная кислота см. Антраниловая кислота
- 3-Аминобензойная кислота 546, 590
- 4-Аминобензойная кислота 590, 600, 602
- n-Аминобензолсульфоновая кислота см. Сульфаниловая кислота
- 6-Аминогексановая кислота 590, 598
- 2-Амино-3,5-динитробензолсульфоновая кислота 503
- Аминометилирование 535
- 1-Амино-2-нафтол 445
- 2-Амино-4-нитрофенол 536
- Аминокислоты 582 сл.
 - амфотерность 150, 591
 - N-ацилирование 588, 593
 - N-бензилоксикарбонильная защита 593
 - дансильные производные 593
 - дезаминирование 592
 - декарбоксилирование 596
 - 2,4-динитрофенильные производные 594
 - классификация 582
 - комплексообразование 592
 - номенклатура 583—584
 - получение 585—587

- превращение в дикетопиперазины 596
- разделение энантиомеров 587—589
- смешанные ангидриды 595
- стереоизомерия 583
- тиогидантоиновые производные 597—598
- этерификация 588, 594
- β -Аминокислоты 598—599
- 4-Аминомасляная кислота (ГАМК) 596, 598, 600
- n*-Аминосалициловая кислота 382
- Аминоспирты 430, 523, 602—603
- Аминосulьфоновые кислоты 582
- Аминофенолы 145, 369, 604—605
- 2-Аминоэтанол 558
 - метилирование биологическое 416
 - образование *in vivo* 596
 - перспективная формула 91
 - получение 403, 603
- 2-Аминоэтансульфоновая кислота см. Таурин
- Амины 514 сл., см. также Анилин
 - алкилирование 307, 521—523, 530
 - ацилирование 483—484, 495, 521, 523, 529
 - биогенные 596
 - карбиламинная реакция 524
 - кислотность 521
 - нитрование 528
 - нуклеофильные свойства 521—524
 - основность 141, 519—521
 - окисление 534
 - получение 307, 372, 488, 491, 494, 503, 515, 517, 536
 - реакция с азотистой кислотой 524—527
 - спектральная идентификация 537—541
- Аммиак 139, 141
- Аммонолиз 307, 482, 492, 585
- Ампициллин 600
- Амфетамин см. Фенамин
- Амфотерность 150, 591
- Анаприлин 291
- α -Ангеликолактон 581
- β -Ангеликолактон 581
- Ангидриды карбоновых кислот 463, 472, 475—477
- Андростенон 131
- Анестезин см. Этил-*n*-аминобензоат
- o*-Анизидин 545
- n*-Анизидин 150, 528
- Анизол 391, 406—408
 - получение 370, 550
 - электрофильное замещение 400—401
 - — ориентация 258—259, 261—262
- Анилиды 483
 - алюминия 530
- Анилин 516, 538, 541
 - в синтезе сульфаниламидов 602
 - галогенирование 527—528
 - диазотирование 524—525
 - нитрование 528
 - образование иминов 431
 - ориентация замещения 261
- основность 141, 142, 148, 152, 520
- получение 331, 530—531, 536—537
- сульфирование 529
- электронные эффекты 71, 261
- Анилинийгидросульфат 529, 591
- Аниониты 378
- Антагонисты 132
- Антиоксиданты 376—377, 384
- Антралиловая кислота 491, 590—591
- Антрахинон-9,10 288, 444—445, 582
- Антрацен 251, 291, 297
 - ароматичность 64
 - восстановление 288
 - окисление 288, 445
 - электрофильное замещение 287—288
- Антрацен-1,8-дисульфоновая кислота 288
- Антрацен-2,6-дисульфоновая кислота 288
- Арабит 105
- Аргинин 120, 501, 584
- Аренониевый ион 256
- Арены 249 сл.; см. также Бензол
 - алкилирование 270—272
 - ацилирование 272—275
 - галогенирование 263—265, 276—277, 284, 286—288
 - гиперконъюгация 265—266
 - дейтерирование 270
 - многоядерные 249
 - моноядерные 249
 - нитрование 262, 266—267, 279, 285
 - номенклатура 19—20
 - окисление 275, 286—288, 368, 470
 - окисление гомологов 277—279, 287, 366—367, 422, 456, 469—471, 590
 - получение из неароматических соединений 252
 - спектральная идентификация 293—297
 - сульфирование 268—269
 - сульфохлорирование 269
 - формилирование 273
 - электрофильное замещение 255—263
 - — влияние заместителей 257—263
 - — правила ориентации 257—263
- Арилгалогениды 328—333
- Арилдазония соли 524—525
- Арил-радикалы 545
- Ариновый механизм 331—333
- Ардта-Айстерта реакция 551—552
- Ароматизация углеводородов нефти 167, 252
- Ароматичность 61—64
 - графический метод оценки 66
- Аррениуса уравнение 83
- Асимметрический атом 91, 96, 101—106
- Аспарагин 584
- Аспарагиновая кислота 122, 584, 599
- Аспартам 122
- Аспирин см. Ацетилсалициловая кислота
- Атомная орбиталь 39 сл.
 - гибридизация 41—44
- Атропин 135

- Ауксохромы 556
Ацеклидин 467
Ацетали 427, 482
— как защитные группы 428
— циклические 428, 576
Ацетальдегид 421, 448, 452
— азин 431
— гидразон 431
— гидратная форма 420, 427
— енольная форма 575
— кротоновая конденсация 436
— параметры молекулы 424
— получение 220, 358, 448
— шаростержневая модель 89
— электронные эффекты 425
— энантиотопность 426
Ацетамид 55, 139, 141, 464, 483
4'-Ацетамидоацетофенон 529
Ацетангидрид *см.* Уксусный ангидрид
Ацетанилид 261, 528—529
Ацетаты металлов 459, 465, 467
Ацетил 461
Ацетилацетон 575
Ацетилбромид 473, 570
Ацетилмалоновый эфир 575
1-О-Ацетилглицерин 125
N-Ацетилглицин 593
Ацетилен 226
— гидратация 220
— гидрирование 218
— гидрогалогенирование 219—220
— гидрокарбонилирование 456, 468
— карбонилирование 222
— кислотность 139, 222
— получение 167, 215—216
— присоединение спиртов 221
— присоединение уксусной кислоты 478
Ацетилениды 216—217, 222—224
— реакция с галогеноалканами 224
Ацетилнитрат 475
Ацетилсалициловая кислота 151, 568, 476
Ацетилферроцен 289
Ацетилхлорид 50, 473, 476, 529
Ацетилхолин 603
Ацетон 421, 449, 452
— гидразон 550
— 2,4-динитрофенилгидразон 431
— енольная форма 575
— как продукт расщепления β оксокислот 580
— как растворитель 312, 575
— кислотность и основность 139, 141
— модель Дрейдинга 89
— оксим 430—431
— получение 366
1'-Ацетонафтон 285
2'-Ацетонафтон 285
Ацетондикарбоновая кислота *см.* 3-Оксоглутаровая кислота
Ацетонитрил 312
Ацетоновые тела 449
Ацетоуксусная кислота 465, 569, 572, 580
Ацетоуксусный эфир 437, 480, 574—581
Ацетофенон 272, 421, 438, 442, 575
Ацидолиз 397
Ацилазиды 472
Ацилали 422
Ацилирование 461, 472—473
— амидов 488
— аминов 483—484, 495, 521, 523
— аренов 272—275, 285, 422, 493, 582
— ароматических простых эфиров 401
— глицерина 125
— диазометана 551
— 1,3-дитиана 570
— мочевины 500
— спиртов 348—350, 461—462, 478
— тиолов 415
— фенолов 371, 478
C-Ацилирование
— ароматических аминов 529
— фенолов 379
N-Ацилирование аминокислот 593
Ацилкарбены 551
Ацил-катион 273, 450, 508
Ацильные производные 472

Байера—Виллигера реакция 441, 560
Бакелиты *см.* Фенолоформальдегидные смолы
Бактрим *см.* Сульфаметоксазол
БАЛ (британский антилюзит) 414
Барьер вращения 112, 118, 458, 485
Бензальдегид 421, 449, —452
— в восстановительном алкилировании аммиака 517
— диспропорционирование 439
— конденсация с нитрометаном 535
— кротоновая конденсация 436
— оксим 535
— ориентация замещения 261
— получение 422
— фенилгидразон 431
— электронные эффекты 425
Бензамид 261—262, 483
Бензиламин 489, 516, 517
Бензилбромид 276, 325
Бензилгалогениды 325—327, 331, 335
2-Бензилгександиовая кислота 580
Бензил-N,N-диметилкарбамат 496
Бензил-2,4-динитрофенилсульфид 414
N-Бензилиденанилин 431
Бензилиденхлорид 276, 422
Бензилмагнийхлорид 457
Бензилметилсульфид 417
Бензилметилсульфоксид 417
Бензиловый спирт 342, 439, 481
Бензилпенициллин 600
Бензил-n-толилсульфоксид 102
Бензилтриоктиламонийхлорид 522
N-Бензилфталимид 489
Бензилхлорид 276, 299, 301, 457, 489, 570

- Бензилхлороформат 496, 593
Бензилэтиловый эфир 327
Бензоаты 439, 442, 459, 469
Бензоил 461
Бензоилацетон 575
2-Бензоилбензойная кислота 582
N-Бензоилглицин, хлорангидрид 595
Бензоилпероксид 198, 234—235, 490
Бензоилуксусный эфир 575
Бензоилхлорид 272, 473, 570
Бензойная кислота 455, 468, 514, 570
— кислотность 139
— получение 277
— ориентация замещения 258, 261—262
— соли 439, 442, 459, 469
— электронные эффекты 71
— этиловый эфир 481
Бензоксил-радикал 198—199, 235
Бензол 139, 251, 290, 294—296
— восстановление 275
— как растворитель 575
— окисление 275, 470
— получение 226
— присоединение хлора 276
— строение и ароматичность 61—64
— электрофильное замещение 255—257; *см. также* Арены
Бензолдиазогидроксид 542
Бензолдиазонийборофторид 541—545
Бензолдиазонийхлорид 524, 541, 543, 548—549
Бензолдиазотат натрия 543
Бензолдиазоцианид 542
Бензолониевый ион 256
Бензолсульфоновая кислота 550
— амид 506
— десульфирование 268
— метиловый эфир 550
— нитрование 262
— ориентация замещения 261
— получение 268
— хлорангидрид 412
Бензонитрил 71, 261
3,4-Бензопирен 291
Бензофенон 279, 421—422, 496
o-Бензохинон 211, 383, 444
n-Бензохинон 444, 445, 446
— как диенофил 211
— комплекс с гидрохиноном 385
— получение 383—384
Бигумаль 501
Бисакодил 467
2,2-Бис(4-гидроксифенил)пропан 495
1,8-Бис(диметиламино)нафталин 521
Биурет 498
Бифенил 251, 253, 261, 279
Бицикло[3.2.0]гептен-1(5) 552
Бомбикол 130
Бонафтон 443
Борогидрид натрия 438
Бриллиантовый зеленый 283
Бромирование *см. также* Галогенирование
— малиновой и фумаровой кислот 195
— фенола 373, 490
o-Бромоанизол 545
4-Бромоанилин 528
9-Бромоантрацен 288
N-Бромоацетамид 490
4-Бромоацетанилид 528
Бромоацетилбромид 484
Бромобензол 261—262, 263, 329
1-Бромобутан 308
2-Бромобутан 320
2-Бромогексановая кислота 466
1-Бромогептадекан 465
1-Бromo-2-гидроксипропановая кислота 97
1-Бromo-1,2-дихлоропентен-1 107
Бромомалоновый эфир 586
Бромометан 47, 299
3-Бromo-5-метиладамантан-1-карбоновая кислота 106
1-Бромонафталин 284
1-Бромooктан 308, 320, 412
(S)-2-Бромooктан 311
2-Бромopентан 354
3-Бромopентан 354
5-Бромopентановая кислота 466
1-Бромoproпан 90, 162, 305, 309, 351
2-Бромoproпан *см.* Изoproпилбромид
3-Бромoproпановая кислота 468
N-Бромосукцинимид 199, 490, 570
4-Бромотолуол 371
9-Бромoфенантрен 288, 492
4-Бромoфенацилацетат 478
4-Бромoфенацилбромид 415, 478
Бромo(фенил)ацетилхлорид 490
4-Бромoфенол 490
Бромoформ 442
Бромoфторoхлорoметан 98
3-Бромoциклопентен 490
Бромoэтан 299, 303, 305—306, 329, 337
Бутадиен-1,3 214, 447
— восстановление 210
— галогенирование 207—210
— гидрогалогенирование 208—209
— как сопряженная система 55—56, 59—61
— полимеризация 240—241
— получение 166, 206—207, 404
— 1,2- и 1,4-присоединение 207—210
— экзо- и эндо-присоединение 213
— циклоприсоединение 211—213
Бутан 158, 168
— дегидрирование 166, 207
— конформации 111—113
— окисление 164
— получение 225
— энантиотопия 108
Бутаналь *см.* Масляный альдегид
Бутандиазонийхлорид 526
Бутандиаль *см.* Янтарный альдегид
Бутановая кислота *см.* Масляная кислота

- Бутандиол-1,2 342
Бутандиол-1,3 90
Бутандиол-1,4 206, 342, 404
Бутандиол-2,3 342
мезо-Бутандиол-2,3 342
рац-Бутандиол-2,3 342
Бутандион см. Диацетил
Бутанол-1 192, 342, 386—387, 526
Бутанол-2 94, 96, 108, 342—343, 526
Бутанон 421, 452, 481, 575
Бутантиол-1 410, 411
Бутен-1 184, 205, 526
— бромирование 194
— гидроборирование—окисление 192
— озонолиз 203
— получение 166, 185—186, 320
— присоединение сероводорода 411
Бутен-2 184, 205
— в продуктах дезаминирования бутиламина 526
— получение 166, 185—186, 225
— стереоизомерия 107
Бутен-2-аль см. Кротоновый альдегид
Бутилазид 308, 312
Бутиламин 516, 526
трет-Бутиламин 516
Бутилацетат 478
Бутилбензол 160
трет-Бутилбензол 262, 265, 267, 269, 272, 277
Бутилбромид 312
трет-Бутилбромид 313, 324, 351
Бутилвиниловый эфир 71, 221
Бутиллитий 433—434, 521
Бутилмалоновая кислота 470
Бутилметиловый эфир 551
1-трет-Бутил-3-метилциклогексан 116
Бутилнирит 526
втор-Бутилнирит 526
трет-Бутиловый спирт 342
— кислотность 139
— получение 188, 313, 324
— реакция с хлороводородной кислотой 301, 352
4-(трет-Бутил)тиофенол 414
4-(трет-Бутилфенил)метилсульфид 414
трет-Бутилферроцен 289
трет-Бутилхлорид 270, 301, 317, 324, 352
транс-4-трет-Бутилциклогексилламин 505
транс-4-трет-Бутилциклогексил-*n*-толуол-сульфонат 505
Бутилэтиламин 517
Бутилэтиловый эфир 303, 347
втор-Бутилэтиловый эфир 405—406
Бутин-2 218, 225
γ-Бутиролактам 486, 598
γ-Бутиролактон 561
Бухерера реакция 367, 372, 531

Вагнера—Меервейна перегруппировка 315
Вазелин 168
Вазелиновое масло 168
Вакер-процесс 448

Валентных схем метод 45, 57, 62
Валериановая кислота 455
Валериановый альдегид 421
Валин 584, 593
Вальденовское обращение 565
Ван-дер-ваальсов радиус 49, 89
Ванилин 383
Ван Слайка метод 592—593
Вератрол 371, 385, 391
Взаимодействие
— диполь-дипольное 54, 486
— дисперсионное 54
Вильсмайера—Хаака реакция 529
Вильямсона синтез 305, 347, 370, 402, 412
Винилацетат 478
Винилацетат 221
Винилацетилен 55, 225
Винилбензол см. Стирол
Винилбромид 329
Винилгалогениды 328—329, 333
Винилдиметиламин 57
Винилин (балзам Шостаковского) 221
Винилирование 221
Винилметиловый эфир 55
Виниловые эфиры 221, 397
Винилхлорид 233, 299, 329
— гидрохлорирование 219
— как сопряженная система 55
— получение 156, 219—220
Виннокаменная кислота 566—567
Винные кислоты 91, 97, 104, 119, 566—567
Виноградная кислота 104, 119, 567
Витамин В₆ см. Фолиевая кислота
Витамин К₂ 291
Виттига реакция 437
Водородные связи 52—54
— в амидах 486
— в аминах 515
— в енольных формах 575
— в карбонильных соединениях 453
— в карбоновых кислотах 53, 454
— в *o*-нитрофеноле 53
— внутримолекулярные 53
— в салицилат-ионе 460
— в салициловом альдегиде 53
— в спиртах 53, 341
— в тиолах 410
— в фенолах 365
— межмолекулярные 53
Волновая функция 39, 44—45, 59—60, 62
Вольфа реакция 551
Восстановление 79; см. также Гидрирование
— азосоединений 555
— амидов 488, 515
— антрацена 288
— бензола 275
— бутадиена-1,3 210
— галогенангидридов 474
— галогеноалканов 159
— дисульфидов 417

- карбонильных соединений 440
- налтрексона 123—124
- нафталина 286
- α,β -непредельных карбонильных соединений 443
- нитрилов 494, 515
- нитросоединений 515, 529—531, 536—537, 554
- оксимов 517
- оксисурана 124
- сложных эфиров 481
- солей диазония 549
- сульфонилхлоридов 412, 505
- функциональных производных карбоновых кислот 423
- хлорангидридов 423, 474
- Вулканизация каучуков 246
- Вюрца реакция 159—160, 175
- Вюрца—Фиттига реакция 160, 254
- Габриэля синтез* 489, 585—586 (гл. 21)
- Галактит см. Дульцит
- Галактоза 127
- Галловая кислота 559
- Галогенангидриды см. Хлорангидриды
- Галогенирование
 - алканов 162—163
 - алкенов 194—195, 199—200, 490
 - алкинов 217—219
 - амидов 490
 - аминов 527
 - анизола 401
 - аренов 263—265, 276—277, 284, 286—288
 - ароматических аминов 527—528
 - ацетофенона 442
 - бутадиена-1,3 207—210
 - гомологов аренов 422, 490
 - енолов 576
 - карбонильных соединений 441
 - карбоновых кислот 466
 - нафтолов 374
 - простых эфиров 399
 - сульфонамидов 506
 - фенилацетилхлорида 490
 - фенолов 373—374, 490
- Галогеноуглеводороды 296 сл.
 - восстановление 159
 - гидролиз 305, 313—315, 343—344, 422
 - конкурентность замещения и элиминирования 323—325
 - номенклатура 21—22
 - нуклеофильное замещение 303 сл.
 - бимолекулярное 309—313
 - в ароматическом ряду 330
 - мономолекулярное 313—317
 - с азотсодержащими нуклеофилами 307—308
 - с галогенсодержащими нуклеофилами 309
 - с кислородсодержащими нуклеофилами 305—306
 - сравнительная реакционная способность 303, 311
 - с серосодержащими нуклеофилами 306
 - стереонаправленность 310—311
 - с углеродсодержащими нуклеофилами 308—309
 - получение
 - алифатических соединений 162—163, 192—194, 276—277, 300—301, 309, 351—356
 - ароматических соединений 263—265, 284, 286—288
 - элиминирование 319 сл.
 - бимолекулярное 320—322
 - дегалогенирование 175, 186
 - дегидрогалогенирование 185
 - мономолекулярное 322—323
 - стереоспецифичность 321—322
- Галоформная реакция 441, 457
- Галоформы 442
- Гаммалон см. Аминалон
- Гаттермана—Коха реакция 274, 449
- Гваякол 371, 383, 385, 398
- Гексагидро-1,3,5-триазин 448
- Гексадекан 158
- Гексаметилендиамин 516, 530
- Гексаметиленetetрамин 448
- Гексаметиленфосфортриамид 312, 579
- Гексан 91, 158, 169, 171, 575
- Гексаналь 482
- Гександинитрил 530
- Гексановая кислота 455, 466, 470
 - метиловый эфир 484
- Гексатриен-1,3,5 55
- Гексафтороацетилацетон 575
- Гексахлоран 276
- Гексен-1 184
- Гексен-3 107
- Гексен-5-он-2 580
- 2-Гексилдецен-2-аль 436
- Гексил-*n*-толуолсульфонат 504
- Гексин-1 219, 221
- Гексин-2 225
- Гексин-3 225
- Гелиантин см. Метиловый оранжевый
- Гелицены 103
- Гелля—Фольгарда—Зелинского реакция 466
- Гептагелицен 103
- Гептан 158, 167, 252
- Гептановая кислота 454, 512
- Гептен-1 184
- Гесса закон 81
- Гетерофункциональные соединения 11, 558 сл.
- Гетероциклические соединения 10
- Гибридизация орбиталей 41—44
- Гидразиды 472, 491
- Гидразин 431, 491, 499, 576
- Гидразобензол 537, 554
- Гидразоны 431
 - ацетальдегида 431
 - ацетона 550

- пропиофенона 440
- Гидратация
 - алкенов 187—190, 343
 - алкинов 217, 220, 422
 - малеиновой кислоты 565
 - фумаровой кислоты 126, 567
- Гидрирование
 - алкенов 159, 203—204
 - алкинов 159, 185, 225
 - бензола 275
 - нафтолов 384
 - нитрилов 494
 - нитросоединений 531
 - тиолов 418
 - фенолов 384—385
- Гидробромирование *см.* Гидрогалогенирование
- Гидрогалогенирование
 - акриловой кислоты 486
 - алкенов 192—194
 - алкинов 217, 219—220
 - бутадиена-1,3 и изопрена 208—209
 - хинонов 446
- Гидрогенолиз
 - циклоалканов 178
 - *N*-бензилоксикарбонильных производных 593
- Гидродезметилирование 283
- Гидрокарбонилирование алкенов и алкинов 456, 468
- Гидроксамовые кислоты 472, 491
- 4'-Гидроксияцетанилид 467, 483, 604
- 4'-Гидроксияцетофенон 440
- 3-Гидроксibenзальдегид 423
- 2-Гидроксibenзойная кислота *см.* Салициловая кислота
- 4-Гидроксibenзойная кислота 146, 549
- 2-Гидроксibутановая кислота 432
- 3-Гидроксibутановая кислота 563
- 2-Гидроксibутанонитрил 432
- 6-Гидроксигексановая кислота 561
- 5-Гидрокси-2,4-диметилпентановая кислота 91
- Гидроксикислоты 559 *сл.*
 - образование лактидов 562—563
 - образование лактонов 561—562
 - получение 559—561
 - реакции элиминирования 563—564
- Гидроксилактоны 581
- Гидроксилламин 431, 491, 576
- Гидроксилирование алкенов 201—202
- 4-Гидрокси-2'-метилазобензол 541
- 2-Гидроксиметил-3,3-диметилциклогексанон 428
- 3-Гидрокси-2-метилпентаналь 435
- 2-Гидрокси-2-метилпропанонитрил 109
- Гидроксинитрилы 432, 449, 560
- 15-Гидроксипентадекановая кислота 562
- 5-Гидроксипентаналь 427
- 4-Гидрокси-4-пентанолид 518
- 2-Гидроксипентено-3-нитрил 443
- 3-Гидроксипропановая кислота 190
- α -Гидроксисульфонаты *см.* Гидросульфитные производные
- 4-Гидроксисфинганин 127
- α -Гидроксифенилацетонитрил 560
- 3-Гидроксифенилметанол 423
- Гидролиз
 - амидов 457, 486
 - ацеталей 428
 - виниловых эфиров 397
 - галогенокислот 560, 569
 - галогеноуглеводородов 305, 313—315, 343—344, 422
 - гидразидов 492
 - гидроксамовых кислот 492
 - лактонов 562
 - лактидов 563
 - мочевины 498
 - нитрилов 458, 493
 - сложных эфиров 457, 479
 - сульфаниламидов 602
 - сульфонамидов 506—507
 - фталимидов 489, 515
 - эпоксидов 344
- Гидросульфитные производные 429
- Гидротартраты 567
- Гидроформилирование алкенов 422
- Гидрохинон 364, 371, 383—385, 446
- Гидрохлорирование *см.* Гидрогалогенирование
- Гиосциамин 134
- Гиперконъюгация 265—266
- Гистамин 596
- Гистидин 120, 584, 596
- Гликолевая кислота 361, 558, 560
- Гликолевый альдегид 361
- Гликоли *см.* Диолы
- Глиоксалева кислота 361, 569
- Глиоксаль 203
- Глиоксильная кислота *см.* Глиоксалева кислота
- Глицерин 342, 363, 387
 - дегидратация 358
 - поликонденсация с изоцианатами 497
 - получение 344, 458
 - стереохимия ацилирования 125—126
 - тринитрат 349
 - фосфорилирование *in vivo* 126
- Глицериновая кислота 96—97, 559
- Глицериновый альдегид 97—98, 558
- Глицеро-1-фосфат 126
- Глицин 558, 584, 599
 - этиловый эфир, гидрохлорид 550
- Глутамин 134, 584
- Глутаминовая кислота 39, 134, 584, 599
 - в составе фолиевой кислоты 600
 - декарбоксилирование *in vivo* 596
 - расщепление рацемата 588
- Глутаровая кислота 455, 463
- Глутаровый ангидрид 463
- Глюкоза 118, 127
- Глюкозамин 127

- Гонан 172
Госсипол 128
Гофмана расщепление амидов 491, 515, 590—591
Гофмана реакция 307
Гриньяра реактивы см. Магнийорганические соединения
Гуанидин 141, 501
Гуанидинийнитрат 501
Губена—Гёша реакция 494
Гунда правило 40, 67
Гуттаперча 244
- Дансилхлорид 593
Дегалогенирование 175, 186
Дегидратация
— амидов 488
— β -гидроксикислот 563
— глицерина 358
— диолов 358—359, 393—394
— лимонной кислоты 566
— спиртов 356—358
Дегидрирование 166—167, 207, 360—361
Дегидробензол 332—333
Дегидрогалогенирование 156, 318, 402
Дезалкилирование 271, 526
Дезаминирование 526, 592, 598
Дейтерирование 223, 270
Декалин см. Пергидронафталин
Декан 158
Декарбоксилирование 464—465, 469, 580, 596
Десульфирование 268, 503
Джонса реактив 359
Диазены см. Азосоединения
Диазоалканы 549—553
Диазоаминобензол 549
Диазогидроксиды 525, 542, 548
Диазокетоны 551
Диазокомпоненты 574
Диазометан 176, 370, 549—553
Диазония соли 524—525, 542 сл.
— восстановление 549
— двойные 542
— реакции без выделения азота 547—549
— реакции с выделением азота 367, 542—547
2-Диазпропан 550
Диазотаты 543
Диазотирование 499, 524
Диазоуксусный эфир 550
Диаллилдисульфид 419
Диаллиловый эфир 391
Диаллилсульфид 410, 412, 419, 523
2,4-Диаминоазобензол 548
Диарилловые эфиры 371
Диастереомеры 88, 103—106, 117
Диафенилсульфон 418
Диацетил 575
Дибензилдисульфид 418
Дибензилсульфид 418
Дибромометан 299, 337
1,2-Дибромопропан 110
1,3-Дибромопропан 356
1,2-Дибромоциклогексан 320
1,2-Дибромэтан 323
Дибутиламин 516
Ди-*трет*-бутилкетон см. 2,2,4,4-Тетраметилпентанон-3
Дибутиловый эфир 348, 350, 391
n-Дивинилбензол 246
Дивиниловый эфир 57, 391
9,10-Дигидроантрацен 288
2,5-Дигидроксibenзолсульфонат натрия 447
3,4-Дигидроксифенилаланин 588
1,4-Дигидронафталин 286
9,10-Дигидрофенантрен 288
Диеновый синтез см. [4+2]-Циклоприсоединение
Диенофилы 211, 447, 468
Диены см. Алкадиены
Диизопропиламид лития 521
Диизопропиламин 516, 520—521
N,N-Диизопропиламин 520
Диизопропиловый эфир 391
n-Диодобензол 545
Диодометан 297
1,3-Дикетоны 536, 574, 579
Диметиламин 141, 516, 520—521, 530
4-(Диметиламино)бензальдегид 529
Диметиламмониййодид 522
N,N-Диметиланилин 72, 516, 527—529
Диметилбензолы см. Ксилолы
2,3-Диметилбутадиен-1,3 358
4,6-Диметилгептен-1-ол-4 433
Диметилкетен 477
N,N-Диметил-3-нитроанилин 528
N,N-Диметил-4-нитрозоанилин 527
Диметиловый эфир 391
2,4-Диметилпентан 166
транс-3,6-Диметилпиперазиндион-2,5 94
Диметилсульфат 348, 371
Диметилсульфид 47, 410, 418
Диметилсульфоксид 312, 418—419, 579
Диметилсульфон 418
N,N-Диметил-*n*-фенилендиамин 555
N,N-Диметилформамид 312, 478, 483, 486, 529, 579
Диметилфталат 471
2,4-Диметилциклобутан-1,3-дикарбоновая кислота 94
1,2-Диметилциклогексан 116
2,4-Диметилциклопентан 166
цис-1,2-Диметилциклопентандиол-1,2 202
1,2-Диметилциклопентен 202
3,4-Диметоксианилин 491
3,4-Диметоксibenзамид 491, 493
3,4-Диметоксibenзонитрил 492
Диметоксиметан 429
1,2-Диметоксиэтан (глим) 391, 579
Дикетопиперазины 596
Дильса—Альдера реакция 177, 211—213

- Динамит 349
1,3-Ди(1-нафтил)-1,3-дифенилаллен 102
1,3-Динитроазулен 290
2,4-Динитроанизол 330
2,6-Динитроанилин 503
1,3-Динитробензол 533
1,4-Динитробензол 533, 546
2,4-Динитробензолдиазонийгидросульфат 549
4,4'-Динитробифенил 279
6,6'-Динитробифенил-2,2'-дикарбоновая кислота 117
4,4'-Динитродифенилметан 279
2,4-Динитро-*N,N*-диэтиланилин 330
Динитрометан 534
2,4-Динитротиофенол 411
2,4-Динитрофенилгидразин 549
2,4-Динитрофенилгидразоны 431
2,4-Динитрофенол 329, 369, 536
2,4-Динитрофторобензол 331, 594
2,4-Динитрохлоробензол 329, 411
3,5-Динитро-4-хлоробензолсульфоновая кислота 503
1,4-Диоксан 391, 394, 404
Диоксандибромид 373, 404
Диолы 341—342
— дегидратация 358—359, 393—394
— кислотность 346
— комплексообразование 346, 349
— получение 343—344
— расщепление 361—362
Диполярные ионы 430, 487, 541, 552, 591
Дипропиламин 516
Дипропилсульфид 410, 411
Дисалицид 563
Дистомер 132—133
Дисульфиды 409, 413, 417
1,3-Дитиан 429, 570
Дитиоацетали 429, 570
1,6-Ди-*O*-тозилгалактит 504
Дифениламин 516, 548
Дифенилдисульфид 417
Дифенилдихлорометан 422
Дифенилметан 251, 254, 279
Дифенилметанол 87
Дифениловый эфир 391
(*E*)- и (*Z*)-1,2-Дифенилпропен 321
Дифенилртуть 547
Дифенилсульфид 410
1,2-Дифенилтиоэтан 323
1,4-Дифенохинон 444
Дифторометан 297
1,4-Дихлоробутан 412
4,4'-Дихлородифенилсульфон 504
Дихлорокарбен 176, 382, 524
Дихлорометан 299, 337
Дихлороуксусная кислота 569
1,2-Дихлорэтан 156, 219, 299, 356, 458, 530
Дициклогексилкарбодиимид 595, 599
Диэтаноламин 603
Диэтиламин 141, 148, 307, 516, 520, 530
2-(Диэтиламино)этанол 480
2-(Диэтиламино)этил-*n*-аминобензоат см. Новакаи
Диэтиламмониййодид 307
Диэтиленгликоль 403
Диэтиловый эфир 391, 404, 407
— как растворитель 395, 575
— окисление 400
— основность 141, 154
— получение 324
Диэтилстильбэстрол 137, 183
Диэтилсульфат 348
Диэтилсульфид 306, 410—411
1,1-Ди(этилтио)этан 429
3,3-Диэтоксипропен 482
1,1-Диэтоксизтан 427
Додеканол-1 342, 351
Додецен-8-илацетат 130
Додецен-9-илацетат 130
Додецилбромид 351
Дофа см. 3,4-Дигидроксифенилаланин
Дофамин 605
Дульцит 504
Дурол 278
Дурухинон 444
Дьюара “бензол” 62—63

Енолы 442, 466, 477, 573—575, 581

ЖМКО концепция 154—156, 578

Зайцева правило 185, 320, 322
Заместители
— электроноакцепторные 68—69, 257
— электронодонорные 68—69, 257
— I и II рода 260—261
Заместитель 13
Замещение
— нуклеофильное 77, 303 сл., 347, 351—353, 396—397
— бимолекулярное 309—313
— в ароматическом ряду 330
— мономолекулярное 313—317
— радикальное 77, 161—164, 199—200
— электрофильное 77, 255—263
Защитные группы
— ацетальная 428
— *N*-ацильная 528, 588, 602
— *N*-бензилоксикарбонильная 593
— дитиоацетальная 429
Зинина реакция 536

Ибупрофен 133
Изадрин 605
Изобутан 158
Изобутилбромид 354, 412
Изобутилен 184, 205
— гидратация 188—189
— гидрокарбонилирование 468
— гидрохлорирование 196

- полимеризация 236
- получение 320, 324
- присоединение карбоновых кислот 478
- присоединение сероводорода 410
- Изобутиловый спирт 342
- Изобутилэтилсульфид 412
- Изовалериановая кислота 360, 453, 455, 467, 508
- Изовалериановый альдегид 421
- Изoleyцин 584
- Изомасляная кислота 359, 455, 513
- амид 483
- Изомасляный альдегид 359, 421–422
- Изомерия
- оптическая 98
- пространственная 88 сл., 158, 183, 583
- структурная 157–158, 172, 182–183, 233, 298
- Изонитрилы 524
- Изонитрильная проба 524
- Изопентан 158, 170
- Изопентенилдифосфат 214
- Изопентилнитрит 349
- Изопентиловый спирт 349, 360, 468
- Изопрен 214
- гидрогалогенирование 208
- как сопряженная система 55
- полимеризация 241–242
- получение 206–207
- Изопреноиды 214
- Изопропиламин 516
- Изопропилбензол *см.* Кумол
- Изопропилбромид 108, 162, 308, 324, 351
- Изопропилиденцианоуксусная кислота 437
- Изопропилнитрит 308
- Изопропилхлорид 299
- Изопропилэтиловый эфир 305, 324
- Изосерин 97
- Изотиомочевина 412
- Изотипендил 134
- Изотопный эффект 87
- Изофталева кислота 278, 455
- Изоцианаты 495, 497, 500
- Изоциановая кислота 498
- Изоэлектрическая точка 592
- ИК-спектроскопия
- алканов 169
- аминов 538–540
- аренов 294–295
- галогеноуглеводородов 338
- карбонильных соединений 451–452
- карбоновых кислот и их производных 510–513
- ненасыщенных углеводородов 229–230
- нитросоединений 537
- простых эфиров 407
- серосодержащих соединений 419–420
- спиртов и фенолов 388–389
- циклоалканов 181
- Илиды фосфора *см.* Фосфораны
- Имидаты *см.* Иминоэфиры
- Имиды 488
- Иминоочевина *см.* Гуанидин
- Иминоэфиры 482, 489
- Имины 132–133, 431
- Имуран 532
- Инверсия
- азосоединений 553
- аминов 518
- циклогексана 114
- Ингибиторы 162, 384
- Индан 553
- Индантроновый синий 289
- Индикаторы 555
- Индуктивный эффект 68–69
- Интермедиат 84–85
- 4-Иодоанилин 528
- Иодобензол 261
- 2-Иодобутан 300
- Иодометан 299, 302, 306
- Иодоформ 299, 334, 442
- Иодоформная проба 442
- Иодоэтан 299, 304
- Иониты (ионообменные смолы) 378–379
- Ионные пары 317
- Иощича реактив 223
- Иприт 318, 419
- Камптотecin** 128
- Камфора 575
- Канницаро реакция 439
- ε-Капролактан 450, 531, 590
- ε-Капролактон 561
- Капрон 590
- Карбаминовая кислота 496
- Карбамоилхлориды 495
- Карбанионы 435, 570
- Карбены 175–176, 319, 524, 553
- Карбиламинная реакция *см.* Изонитрильная проба
- Карбиламины *см.* Изонитрилы
- Карбодимиды 564, 595–596
- Карбокатионы 36
- аллильного типа 55, 57–58, 208, 326
- бензильного типа 196, 326–327
- сравнительная стабильность 189–190, 218
- Карбоксилирование фенолов 381–382
- Карбонаты смешанные 496
- Карбонильные компоненты 435
- Карбонильные соединения 420 сл.
- альдольная конденсация 435–436
- восстановление 438–440
- гидратные формы 426–427
- диспропорционирование 439–440
- α,β-ненасыщенные 442–443
- номенклатура 28–29
- окисление 440–441, 456–457
- получение 220–221, 272–275, 359, 421–423
- реакции
- — галоформная 441–442
- — с аминами 431

- с ангидридами кислот 436
- с гидразинами 431
- с гидросиламином 430—432
- с гидросульфитом натрия 428—429
- с илами фосфора 437—438
- с магниорганическими соединениями 432—433
- со спиртами 427—429
- с сильными СН-кислотами 437
- с тиолами 429
- с циановодородной кислотой 432
- спектральная идентификация 450—453
- Карбоновые кислоты 453 сл.
- галогенирование 466
- декарбоксилирование 464—466
- кислотность 139, 144—145, 459—460
- межмолекулярные ассоциаты 454—455
- номенклатура 30—33, 453
- параметры карбоксильной группы 458
- получение 456—458
- производные см. Амиды, Ангидриды и т.д.
- спектральная идентификация 508—514
- Карбоциклические соединения 10
- Карвон 131
- Катехоламины 604—605
- Катиониты 246, 378
- Каучук натуральный 241, 244
- Каучуки синтетические 240—242, 249
- Кетен 477
- Кетены 477, 551
- α -Кетоглутаровая кислота 569
- Кетоны см. Карбонильные соединения
- Кижнера—Вольфа реакция 440
- Кислотность 138 сл.
- алкинов 222
- амидов 485—486
- карбоновых кислот 139, 144—145, 459—460
- неорганических кислот 139
- нитроалканов 534—535
- спиртов 144, 345—346
- сульфаниламидов 152
- сульфоновых кислот 503
- тиолов 413
- фенолов 145, 369—370
- Кислотный метаниловый желтый 548
- Кислотный оранжевый 547
- Кислоты 138 сл.
- амино- 582 сл.
- Брёнстеда 140, 142
- гидрокси- 558 сл.
- жесткие 154
- карбоновые 453 сл.
- Льюиса 153
- мягкие 154
- нитроновые 534
- оксо- 569 сл.
- сульфоновые 501 сл.
- ОН-, SH-, NH- и СН- 138—139
- Классификация
- органических реакций 74 сл.
- органических соединений 10—12
- Клеточный рецептор 131
- Клиданак 133
- Кляйзена перегруппировка 86, 401—402
- Кнёвенагеля реакция 437
- Коламин см. 2-Аминоэтанол
- Кольбе реакция 160
- Кольбе—Шмитта реакция 381—382, 401
- Комплексы
- “гость—хозяин” 500
- с переносом заряда 375, 385, 444, 535
- хелатные
- α аминокислот 592
- биурета 498
- винной кислоты 567
- гидроксамовых кислот 491
- гликолей 345, 349
- Конго красный 556
- Конденсация
- альдольная 435—436
- сложнэфирная 480, 570, 579
- перекрестная сложнэфирная 570
- Коновалова реакция 163
- Константа
- кислотности 140
- основности 142
- скорости реакции 83
- Конфигурационная устойчивость 101—102, 116, 133, 518
- Конформации 110 сл.
- антиклинальные 112
- антиперипланарные 112
- ациклических соединений 111—113
- ванны 114
- вырожденные 111, 116
- *gauche*- см.. Синклинальные
- диенов 213
- заслоненные 111
- заторможенные 111
- зигзагообразные 113
- конверта 173
- кресла 113—116
- нерегулярные 113
- полукресла 114
- синклинальные 112
- синперипланарные 112
- твист 114, 173
- циклических систем 113—116, 172—174
- Конформеры 112—117
- Координата реакции 82
- Коринфар 532
- Кори реактив 359
- Коричная кислота 123, 455, 465
- Коричный альдегид 436
- Коричный спирт см. 3-Фенилпропен-2-ол-1
- Кофермент НАД 120
- Коферменты Q см. Убихиноны
- Красители
- индантеновые 289
- трифенилметановые 282—284

- Красуского* правило 523
18-Краун-6 396, 439
Краун-эфиры 396, 439, 523
Кребса цикл 566
о-Крезол 364-365, 389
м-Крезол 364-365, 367, 376
п-Крезол 145, 364-365, 367, 371
Кристаллический фиолетовый 283
Кроновая кислота 455, 514, 563
— метиловый эфир 213
Кроновая конденсация 435—436
Кроновый альдегид 421, 442
Ксилит 105
Ксилолы 251, 271, 278, 291, 294, 571
Кубан 293
Кумол 251, 291, 293
— гидропероксид 366
— дипольный момент 252, 265
— нитрование 267
— окисление 277, 366—367
— получение 271
Кумольный способ 366—367, 449
Кучерова реакция 220, 448
- Лавсан** 471
Ладенбурга “бензол” 555
β-Лактамные антибиотики 599—600
Лактамы 590, 598—599
Лактатдегидрогеназа 120, 128
Лактаты 564
Лактиды 562—563
Лактоны 561—562, 573
β-Лактоны 564
Ланостерин 121
Лапласа оператор 39
Леводопа 122, 588
Левомецитин 135, 532
Левулиновая кислота 569, 572, 581
Лейцин 584
Лиганды
— гомотопные 107
— диастереотопные 107, 127
— энантиотопные 107, 124
— *про-R*- 109, 125, 127
— *про-S*- 109, 125
Лидокаин 37, 74
Лизин 584
Лимонен 131, 229
Лимонная кислота 37, 559, 566, 571
Линалоол 131
Линдлара катализатор 185, 225
Липаза 122, 132
Литийорганические соединения 117, 433—434, 457
Локант 13
Лоразепам 133
Лукаса проба 352
Люзит 414
- получение 433, 457
— реакции
— — с алкинами 223
— — с диоксидом углерода 457
— — с карбонильными соединениями 432—433, 442, 573
— — со сложными эфирами 481—482
— — со спиртами 144
— — с эпоксидами 403, 434
— — с янтарным ангидридом 571
Магнитная анизотропия 452
Мак-Лафферти перегруппировка 228, 294, 388, 451, 509—510
Малахитовый зеленый 283
Малеиновая кислота 118, 455, 470
— бромирование 195
— гидратация 565
— гидроксирование 567
— изомеризация в фумаровую кислоту 117
— получение 470
— превращение в ангидрид 463
— стереоизомерия 107
Малеиновый ангидрид 211, 463, 470, 534
Малоновая кислота 437, 455, 469, 478, 590
— *трет*-бутиловый эфир 478
— нитрил 437
Малоновый эфир 437, 536, 575
Манниха реакция 535
Марковникова правило 188, 190—192, 198, 219, 343, 392, 410, 468
Масляная кислота 91, 455
Масляный альдегид 360, 421-422, 442, 451
Масс-спектрометрия
— алканов 168—169
— алкенов 227—229
— аминов 537—538
— аренов 293—294
— галогеноуглеводородов 336—338
— карбонильных соединений 450—451
— карбоновых кислот и их производных 508—510
— простых эфиров 405—406
— серосодержащих соединений 419
— спиртов 385—387
— фенолов 387—388
— циклоалканов 180
Межфазный катализ 522
Мезатон 605
Мезитилен 251, 256, 267, 548
Мезовинная кислота 104, 567
Мезоксалева кислота 572
Мезомерия 46
Мезомерный эффект 70
Мейзенгеймера комплекс 330—331
Менадион 287, 444
Ментол 359
Ментон 359
Меншуткина реакция 307
Мепротан 497
Металлоорганические соединения 433—434

- Металлопротеиназа 123
Металлоорганические соединения 433—434
Метальдегид 449
Метан 79, 93, 139, 158, 167, 302
Метаниловая кислота 529, 548
Метанол 342, 362, 368
— как растворитель 575
— кислотность 139, 144
— окисление 79, 447
— основность 141
— получение 362
— этерификация 349—350
Метансульфонамид 506
Метантиол 410, 413, 415
— соль ртути(II) 413
Метиламин 141, 443, 516, 520, 522, 530
3-(Метиламино)циклогексанон 443
Метиламмонийиодид 522
N-Метиланилин 464, 516
N-Метилацетамид 486
n-Метилацетанилид 484
Метилацетоацетат 579
2-Метилацетоуксусный эфир 575
2-Метилбензойная кислота см. o-Толуиловая кислота
2-Метилбензонитрил см. o-Толунитрил
2-Метилбутадиен-1,3 см. Изопрен
2-Метилбутан 207
2-Метилбутановая кислота 467
2-Метилбутанол-2 186, 433
2-Метилбутен-2 184, 186, 203
3-Метилбутен-1 184
Метилен 176
1-(3,4-Метилendioксифенил)-2-нитроэтанол 535
Метиленовые компоненты 435, 535
Метилентрифенилфосфоран 437
Метиленициклогексан 437
Метилизоцианат 496
Метилкетен 477
2-Метил-5-метокси-1,4-бензохинон-2 447
2-Метилнафталин 287
Метил(1-нафтил)фенилсилан 101
2-Метил-1,4-нафтохинон см. Менадион
N-Метил-N-нитрозомочевина 550
Метиловый красный 556
Метиловый оранжевый 555—556
Метил-3-оксооктаонат 579
3-Метилпентанол-3 481
4-Метилпентанон-2 433
3-Метилпентен-2-овая кислота 107
Метилпентилсульфид 415
2-Метилпропаналь см. Изомасляный альдегид
2-Метилпропен см. Изобутилен
2-Метилпропантиол-2 410
Метилпропилфенилфосфин 102
Метилсалицилат 568
3-Метилтиопропаналь 415
Метил-n-толилсульфид 415
Метилтриоктиламмонийхлорид 522
Метилтрифенилфосфонийиодид 437
Метилформамид 485
N-Метилформанилид 464
Метилциклогексан 115, 252
4-Метилциклогексиденуксусная кислота 102
Метилфениловый эфир см. Анизол
Метилфенолы см. Крезолы
Метилхолантрен 291
Метионин 306, 584, 599
4-Метоксианилин см. n-Анизидин
4-Метоксиацетанилид 528
4-Метоксибензилхлорид 327
4-Метоксибензилэтиловый эфир 327
Метоксibenзол см. Анизол
4-Метоксibenзолсульфонамид 505
4-Метоксibenзолсульфохлорид 505
2-(Метоксиметокси)ацетоуксусный эфир 578
4-Метокси-2-нитроанилин 528
4-Метокси-2-нитроацетанилид 528
4-Метоксифенол 369
Метоксифуран 334
Метоксихлорометан 578
Метол 604
Мефрусид 132
Механизм реакции 80
— методы изучения 86—88
Микоминин 102
Миндальная кислота 101, 560
Молекулярные модели 89
Молекулярные орбитали 39 сл.
— ВЗМО 59
— несвязывающие 45
— разрыхляющие 44
— связывающие 44
Молекулярных орбиталей метод 44, 58, 62
Молочная кислота 90—91, 97, 120, 562, 564
Монофункциональные соединения 11
Монохлорамин-Б 507
Монохлорамин-Т 507
Мочевина 6, 141, 496—500
Мочевиноформальдегидные смолы 448, 499
Муравьиная кислота 139, 454, 455, 461, 466
— метиловый эфир 467
— соли 467, 469, 476
Муравьиноуксусный ангидрид 475—477
Найлон 470, 530
Налтрексол 123
Налтрексон 123
Напроксен 122, 291
Напряжение
— ван-дер-ваальсово 112, 115
— 1,3-диаксиальное (взаимодействие) 112
— торсионное 111
Нафталин 251, 291, 297
— ароматичность 64
— ацилирование 285
— восстановление 286
— галогенирование 284, 286
— нитрование 285

- окисление 286—287, 471
- ориентация замещения 284, 286
- сульфирование 285—286
- 2-Нафталинкарбальдегид 475
- Нафталин-2-карбоновая кислота 287
- Нафталин-2-сульфоновая кислота 366
- Нафтенy 174
- 1-Нафтиламин 287, 516, 530—531
- 2-Нафтиламин 516, 531
- α -Нафтиламин *см.* 1-Нафтиламин
- β -Нафтиламин *см.* 2-Нафтиламин
- 2-Нафтилкарбонилхлорид 475
- 1,2,5,8-Нафтодихинон 444
- Нафтолы 364
- галогенирование 374
- гидрирование 384
- нитрование 376
- нитрозирование 381
- окисление 383
- получение 365—367
- сульфирование 374—375
- 1,2-Нафтохинон 444—445
- 1,4-Нафтохинон 286, 383, 444
- 2,6-Нафтохинон 444
- Небензоидные ароматические соединения 289—290
- Неопентан 158
- Неопентилбромид 315
- Неопентилловый спирт 353
- Неопентилхлорид 316
- Неопрен *см.* Полихлоропрен
- Несмеянова реакция 547
- Нингидриновая реакция 597
- Нитразепам 532
- Нитразиновый желтый 557
- Нитрилы 492—494
- алкоголиз 482
- гидрирование 494
- гидролиз 458, 493
- номенклатура 35
- получение 308, 432, 437, 458, 488, 492—493, 503, 545
- 3-Нитроанилин 528, 543
- 4-Нитроанилин 150, 528, 546
- 2-Нитроацетанилид 529
- 4-Нитроацетанилид 529
- 4-Нитробензальдегид 436
- 4-Нитробензоилхлорид 275, 474
- 4-Нитробензойная кислота 278, 474, 590
- Нитробензол 533, 541
- восстановление 531, 536—537
- как растворитель 575
- ориентация замещения 258—260, 261—262
- получение 266—267
- 4-Нитробензолдiazонийхлорид 541, 549
- 4-Нитробензофенон 275
- 4-Нитробифенил 279
- Нитрование
- алканов 163, 532
- аминов 528
- анизола 401
- аренов 262, 266—267, 279, 285, 533
- ароматических аминов 528—529
- нафтолов 376
- фенолов 375
- Нитрозирование нафтолов и фенолов 380—381
- N*-Нитрозамиды 487
- N*-Нитрозамины 525—526
- Нитрозил-катион 525
- Нитрозилхлорид 525
- N*-Нитрозодиметиламин 526
- N*-Нитрозодиэтиламин 526
- Нитрозоафтолы 381
- 4-Нитрозофенол 381
- Нитрозоэфиры 526
- Нитроил-катион 266
- Нитрометан 533
- как растворитель 312
- кислотность 139, 437
- конденсация с бензальдегидом 535
- получение 163, 167, 465
- строение и параметры молекулы 532
- Нитронаты 534
- 1-Нитронафталин 285, 287, 531, 533
- Нитроновые кислоты 534
- 1-Нитрооктан 308
- 1-Нитропропан 533
- 2-Нитропропан 163, 308, 533—534
- Нитросоединения 531 сл.
- аминометилирование 535
- восстановление 536—537
- кислотность 534—535
- конденсация с карбонильными соединениями 535—536
- получение 532—534; *см. также* Нитрование
- β -Нитростирол 535
- 2-Нитротолуол 533
- 3-Нитротолуол 533, 590
- 4-Нитротолуол 278, 533, 590
- Нитроуксусная кислота 465
- 4-(4-Нитрофенилазо)фенол 549
- 3-(4-Нитрофенил)акриловая кислота 436
- 5-Нитро-4-фенилгептанон-2 536
- 2-Нитрофенол 53, 369, 375
- 3-Нитрофенол 369, 543
- 4-Нитрофенол 369, 390
- кислотность 145
- получение 329, 331, 375, 381
- 3-Нитрофталеваy кислота 287
- n*-Нитрохлоробензол 296, 329, 331, 604
- Нитроэтан 533
- Нитроэтилен 533
- Новокаин 480, 601
- Новокаиамид 148
- Новолак 377
- Номенклатура ИЮПАК 12 сл.
- аддитивная (присоединительная) 20
- азосоединений 27—28
- алканов 16, 157
- алкенов 17—18, 182

- алкинов 18, 214
- альдегидов 28—29
- аминов 25—26
- α аминокислот 583—584
- аренов 19—20
- ацеталей 29, 32
- галогенопроизводных 21—22
- диенов 18
- заменительная 25
- заместительная 13
- иминов 26
- карбоновых кислот 30—33
- катионов и анионов 35—37
- кетонов 29
- лактамов 598
- лактидов 562
- лактонов 561
- мостиковых углеводов 20—21
- нитро- и нитрозосоединений 27
- производных карбоновых кислот 33—35
- простых эфиров 23—24
- радикально-функциональная 14
- свободных радикалов 35
- спиртов 22—23
- стереохимическая 94 сл.
- — *R,S*- 94—96, 103, 106
- — *E,Z*- 107, 136, 485, 553
- — *D,L*- 96—98
- сульфидов 24—25
- сульфоновых кислот 25
- тиолов 24, 437
- углеводородных радикалов 16—17
- фенолов 22—23
- циклических углеводов 18—21
- Нонан 158
- Нонановая кислота 203
- Нонин-3 500
- Ноотропил *см.* Пирацетам
- Норадреналин 605
- Норсульфазол 601
- Норэтистерон 227
- Нуклеофильность 311—312
- Озонида** 200, 202—203
- Озонолиз** 202—203
- Окисление** 79
- азосоединений 555
- алканов 164—165
- алкенов 200—203, 468
- алкинов 224—225
- альдегидов 440—441, 456
- аминов 534
- аренов 275, 286—288, 368, 470—471
- гидразинов 554
- гликолей 361—362
- гомологов аренов 277—279, 287, 366—367, 422, 456, 469, 471
- кетонов 441, 456
- метанола 447
- оксимов 534
- простых эфиров 399—400
- спиртов 359—361, 422, 456, 468, 470
- сульфидов 417—418
- тиолов 417
- тиофенолов 417
- фенолов 383—384
- циклогексана 178
- Оксазепам 133
- Оксалат кальция 469
- Оксалилхлорид 469, 474
- Оксафосфетаны 438
- Оксимное титрование 431
- Оксимы
- ацетона 430—431
- бензальдегида 534
- 3,4-диметоксибензальдегида 492
- пентанона-2 517
- Оксираны *см.* 1,2-Эпоксиды
- Оксисуран 124
- Оксисуранол 124
- Оксобутандиовая кислота *см.* Щавелевоуксусная кислота
- 3-Оксобутановая кислота *см.* Ацетоуксусная кислота
- 4-Оксогексановая кислота 572
- 5-Оксогексановая кислота 571—572
- 6-Оксогептановая кислота 572
- 2-Оксоглутаровая кислота 469
- 3-Оксоглутаровая кислота 465, 571, 566
- этиловый эфир 575
- Оксокислоты 569 сл.
- восстановительное аминирование 587
- декарбоксилирование 572—580
- кето-енольная таутомерия β -кислот 573—577
- кислотность 572
- кольчато-цепная таутомерия γ - и δ -кислот 581
- получение 569—571
- Оксолан *см.* Тетрагидрофуран
- α -Оксонитрилы 570
- 4-Оксопентановая кислота *см.* Левулиновая кислота
- 2-Оксопропановая кислота *см.* Пировиноградная кислота
- 3-Оксосфинганин 127
- 2-Оксо-3-фенилпропановая кислота 570
- Октаналь 436
- Октан 158
- Октанол-2 311, 388
- Октантиол-1 412
- Октатриин-2,4,6 500
- Октен-1 184, 320—321, 411
- S*-Октилизотиуронийбромид 412
- Октилфенилсульфид 411
- Олеиновая кислота 203, 474, 500
- хлорангидрид 474
- Оптическая активность 98—100
- Оптические антиподы 98
- Органические соединения 6
- Орнид 74

- Ортоэфиры 482, 501
Ось симметрии 92, 104, 110
Ось хиральности 102
Основания 138 сл.
— Брёнстеда 140, 147
— жесткие 154
— Льюиса 153
— мягкие 154
— *n*- 154
— *π*- 154
Основность 138 сл.
— амидов 485—486
— аминов 141, 517—519
— гуанидина 141, 501
— мочевины 141, 498
— простых эфиров 394—395
— спиртов 149, 346—347
— тиолов 413—414
— фенолов 370
Отщепление см. Элиминирование
- Пальмитиновый ангидрид 476
Пальмитоилхлорид 476
Пантотеновая кислота 599
Пантоцид 507
Паральдегид 449
Парафин 168
Парафины 160
Параформальдегид (параформ) 447
Парафуксин красный 283
Парацетамол см. 4'-Гидроксиацетанилид
Пармидин 497
Паули принцип 40
Пенициллины 599—600
Пентадекан 158
Пентадиен-1,3 358
2,2-Пентаметиленоксиран 552
Пентан 158
Пентаналь 451
Пентандиол-2,3 108
Пентандион-2,4 см. Ацетилацетон
Пентанол-1 90, 342, 575
Пентанол-2 108, 433
Пентанон-2 421, 451
Пентанон-3 425
Пентен-1 184
Пентен-2 184, 186
Пентиламин 517
Пентилмагнийбромид 482
Пентин-1 224, 309
Пептиды 594—595
Первитин 605
Пергидронафталин 286, 291
Перегруппировки 78
— карбокатионов 122, 165—166, 315—316, 353, 359, 526
Переходное состояние 83—85
Перезтерификация 479
Перкина реакция 436
Пероксидный эффект 198
- Пероксикислоты 201, 417, 441, 534
Перфтороалкены 335—336
Петролейный эфир 168
Пивалиновая кислота 468
Пикраты 375—376
Пикрилхлорид 329
Пикриновая кислота 145, 329, 369, 372, 375, 535
Пинаколин 358—359
Пинаколиновая перегруппировка 358—359
Пинакон 342, 358—359
Пирацетам 600
Пиретрины 179
Пировиноградная кислота 122, 558, 569—573
Пирогаллол 364, 384
Пирокатехин 364, 385, 495
— алкилирование 371
— в биосинтезе леводопа 122
— гидрирование 385
— карбонат 495
— окисление 384
— получение 366
— свинцовая соль 370
Пиромеллитовая кислота 278
Пирролидин 141
Пирувонитрил 570
Планка постоянная 39
Плоскость симметрии 92—94, 104—107
ПМР спектроскопия
— алканов 170
— аминов 539—541
— аренов 295—296
— галогенуглеводородов 339
— карбонильных соединений 452
— карбоновых кислот и их производных 513—514
— ненасыщенных углеводородов 230—232
— нитросоединений 538—539
— простых эфиров 408
— серосодержащих соединений 419
— спиртов и фенолов 389
— циклоалканов 181
Поверхности
— гомотопные 109
— диастереотопные 109, 127
— энантиотопные 109, 126
Полиакриламид 468
Полиакрилонитрил 237, 468
Полиамиды 530, 598
Полибутadiен 240—241
Поливинилацетат 245
Поливинилбутираль 245
Поливинилгидросульфат 245
Поливиниловый спирт 245, 248
Поливиниловый эфир 245
Поливинилхлорид 233, 247, 471
Полигексаметиленадипинамид 530
Полигликолид 563
Полиизобутилен 236
Полиизопрен 241—242
Полиины природные 227

- Поли-ε-капролактамы 587
Поликарбонат 495
Поликонденсация 234, 471, 598
Полилактид 563
Полимеризация 234 сл.
— анионная 237—239
— виниловых соединений 234
— диеновых соединений 240—241
— катионная 236—237
— координационная 239—240
— радикальная 234—236
Полимеры синтетические 233 сл.
— атактические 242
— стереорегулярные 242
— — изотактические 242
— — синдиотактические 242
— термопластичные 234
— терморезистивные 234
Полиметилакрилат 468
Полиметилметакрилат 243, 468
Полинитросоединения 535
Полипропилен 243, 247
Полистирол 233—235, 247
Полисульфиды 409
Политетрафторэтилен 248
Политрифторохлорэтилен 248
Полиуретаны 497
Полифункциональные соединения 11
Полихлоропрен 241—242
Полиэтилен 239, 247
Полиэтиленгликоль 238—239, 248, 403
Полиэтилентерефталат 471
Полиэфиры 278, 563
Полуацетаты 427
Поляриметрия 98—100
Пороговая концентрация 130
Правила ориентации
— в замещенных аренах 262—263
— в замещенных нафталинах 286
— в монозамещенных аренах 257—262
Правило последовательности 94
Прегнин 227
Призман 293, 555
Присоединение 77
— нуклеофильное 77, 197, 220—222, 424 сл.
— радикальное 77, 197—199, 210, 411
— электрофильное 77, 192—197, 207—210, 218—219
Пролин 584
Промедол 137
Пропан 89, 108, 143, 158, 168, 171
Пропаналь см. Пропионовый альдегид
Пропандиол-1,2 342, 344
Пропандиол-1,3 342, 356
Пропанол-1 342, 575
Пропанол-2 144, 342, 449
Пропановая кислота см. Пропионовая кислота
Пропантиол-1 410
Пропантиол-2 410
[3.2.1]Пропеллан 293, 553
Пропен см. Пропилен
Пропеналь см. Акриловый альдегид
Пропеновая кислота см. Акриловая кислота
Пропен-2-ол-1 см. Аллиловый спирт
Пропен-2-тиол-1 (“аллилмеркаптан”) 419
Пропиламин 516
Пропилацетат 305
Пропилбензол 251, 271, 274, 293—294, 440
Пропилен 184, 205
— валентные углы 50
— гидроформилирование 422
— окисление 449, 468
— окислительный аммонолиз 492
— получение 324
— присоединение хлорноватистой кислоты 196
— радикальное хлорирование 199
— стереохимия бромирования 110
Пропиленгликоль см. Пропандиол-1,2
Пропилмагнийбромид 433
Пропионовая кислота 139, 454—456, 474
— хлорангидрид 474
Пропин-2-ол-1 342
Пропионовый альдегид 203, 421, 427, 429, 432, 452
— 4-нитрофенилгидразон 431
Пропиофенон 274, 421, 440
Пропранолол 132
Простагландины 133, 179—180
Простановая кислота 179
Простые эфиры 390 сл.
— ароматические 401
— α-галогенирование 399
— номенклатура 23—24
— окисление 399—400
— основность 394—395
— получение 305, 392—394
— расщепление галогеноводородами 396—399
— спектральная идентификация 405—408
Прохиральность 108—109, 426
Псевдоасимметрический атом 105
Радиус ковалентный 89
Раймера–Тимана реакция 382—383, 401
Расщепление 2-оксоэфиров 579—580
Рацематы 100, 119, 128, 133—135, 426
— разделение 587—589
Рацемизация 101, 117, 123, 133
Редуктаза 124, 127
Реагенты 75—76
Реакции
— деструкции полимеров 244—245
— ионные 75
— замещения см. Замещение
— кинетический аспект 82, 285—286, 488
— молекулярность 80
— окислительно-восстановительные 79
— перициклические 78
— полимераналогичные 245—246
— порядок 82
— присоединения см. Присоединение

- радикальные 75
- согласованные 76
- термодинамический аспект 81, 285—286, 488
- усложнения полимеров 246
- циклоприсоединения 78, 211—213
- экзотермические и эндотермические 83
- элиминирования *см.* Элиминирование
- Региоселективность реакции 162, 276—277
- Резина 246
- Резит 377
- Резол 377
- Резонанса теория 45-46
- Резорцин 364, 366, 371, 379
- Ренея* никель 204, 385
- Реозмодин 433
- Ретиналь 360
- Ретинол 360
- Ретроальдольная реакция *см.* Альдольное расщепление
- Реформатского* реакция 560
- Рибит 105
- Рибоза 127
- Риформинг 166
- Родионова* реакция 589—590
- Родоначальное название 12
- Ртутьорганические соединения 547
-
- Салициловая кислота 146, 381—382, 460, 568
- Салициловый альдегид 382
- Салол *см.* Фенилсалицилат
- Сарколизин 38, 318
- Сахарин 269, 507
- Свет плоскополяризованный 98
- Свет циркуляционно-поляризованный 119
- Свободные радикалы
 - аллильного типа 58, 200, 210
 - бензилоксильный 198, 235
 - бензильного типа 236, 277
- Сегнетова (сеньетова) соль 567
- Семикарбазиды 432
- Семикарбазоны 432
- Семихинон 445
- Сенгера* реакция 331, 594
- “Серебряного зеркала” реакция 441
- Серин 109, 584, 596
- Сероуглерод 575
- Сёренсена* метод 592—593
- Синтез-газ 362
- Систематическое название 12
- Сквален 121
- Сквален-2,3-оксид 121
- Скваленоксидциклаза 122
- Скваленэпоксидаза 122
- Сложные эфиры 472, 477 *сл.*
 - аминокислот 594
 - воостановление, 481—482
 - гидролиз 479
 - конденсация сложноэфирная 480—481
 - номенклатура 34
 - перэтерификация 479—489
 - получение 305, 350, 371, 461—462, 474, 478—480
 - реакция с магнийорганическими соединениями 481
 - сульфоновых кислот 505
- анса*-Соединения 103, 117
- Соли
 - *S*-алкилизотиурониевые 412
 - аммониевые 47, 148—149, 519—520, 522
 - diaзониевые *см.* Диазония соли
 - ониевые 147
 - триалкилоксониевые 148—149, 395
 - триалкилсульфониевые 47, 148, 306, 415—416
 - — в биологическом алкилировании 416
 - четвертичные аммониевые 307, 514, 518, 522
- Сольватация 146—147, 346, 519
- Сополимеры 242, 248
- Сопряжение 55 *сл.*
 - в циклических системах 61—62, 64
 - энергия 56
 - *p*,*л*- 56—57
 - *π*,*л*- 55—56
- Сорбиновая кислота 455, 514
- Спектральная идентификация
 - акрилового альдегида 452
 - акриловой кислоты 514
 - анизол 406—404
 - анилина 538, 541
 - антрацена 297
 - ацетальдегида 452
 - ацетона 452
 - ацетоуксусного эфира 577
 - бензальдегида 452
 - бензойной кислоты 514
 - бензола 294—296
 - бромозтана 337
 - бутанола-1 386—387
 - бутанола 452
 - *втор*-бутилэтилового эфира 405—406
 - гексана 169, 171
 - гексена-2 228
 - гексилamina 540
 - гептановой кислоты 512
 - глицерина 387
 - дибромометана 337
 - дихлорометана 337
 - диэтилового эфира 407
 - изобутилметилamina 537
 - изовалериановой кислоты 508
 - изомасляной кислоты 513
 - изонитрилов 524
 - *о*-крезола 389
 - кротоновой кислоты 514
 - *о*-ксилла 294
 - кумола 293
 - лимонена 229
 - масляного альдегида 451
 - 2-метилбутена-1 232
 - метилбутирата 507

— нафталина 297
— нитробензола 541
— 4-нитрофенола 390
— *n*-нитрохлоробензола 296
— октанола-2 388
— пентанала 451
— пентанона-2 451
— пропана 171
— пропиленбензола 293—294
— пропионового альдегида 452
— серина 109
— сопряженных полиенов C_8-C_{14} 232
— сорбиновой кислоты 514
— тиофенола 420
— *o*-толуидина 540
— фенетола 406
— 2-фенилпропанола 451
— фенола 387—390
— хлороформа 337
— хлорэтана 338
— циклогексана 180—181
— *n*-цимола 295—296
— этилацетата 513
— этилдихлороацетата 339
Спиро[4.4]нонандион-1,6 102
Спиросоединения 102, 172
Спирты 340 сл.
— алкилирование 347—348
— ацилирование
— — ангидридами кислот 476
— — галогенангидридами 474
— — карбоновыми кислотами 350, 461—462
— — неорганическими кислотами 348—350
— дегидратация 356—358
— дегидрирование 360—361
— кислотность 144, 345—346
— номенклатура 22—23
— окисление 359—361, 470
— основность 149, 346—347
— получение 305, 342—343, 403
— превращение в галогенопроизводные 351—356
— присоединение к алкенам и алкинам 197, 221, 392
— спектральная идентификация 385—389
Старшая группа 13
Стеариновая кислота 113, 465
Стереои́зомерия 88 сл.
Стереои́зомеры 88, 94, 103
— атропи́зомеры 117, 128
— конформационные 88, 110, 116—118
— конфигурационные 88, 92 сл., 116—118
— *мезо*- 104—106
— *транс*- 105—107
— *трео*- 103, 135—136
— *цис*- 105—107
— *эритро*- 103, 135—136
Стереоспецифичность 118, 124, 127, 131
Стирол 196, 233, 251, 261, 291, 465
Стрептоцид см. Сульфаниловая кислота, амид

Структуры
— канонические 45
— резонансные (мезомерные) 46, 57—58, 62
Субстрат 75
Сукцинимид 489
Сульгин 501
Сульфадимезин 601
Сульфаметоксазол 601
Сульфаниламиды 601—602
— гидролиз 602
— кислотность 152
— механизм антибактериального действия 602
— получение 602
Сульфаниловая кислота 150, 529, 555, 591, 602
— амид (стрептоцид) 601
Сульфацил-натрий 601
Сульфиды 408
— номенклатура 24—25
— окисление 417—418
— получение 306, 411—412, 414
— солеобразование 47, 415
Сульфино́вые кислоты 413, 417
Сульфирование
— аренов 268—269, 285—286, 288, 365—366
— ароматических аминов 529
— нафталина 285—286
— нафтолов 374—375
— фенолов 374
Сульфокатионит 379
Сульфоксиды 101, 413, 417
Сульфоновые кислоты 413, 501 сл.
— амиды 506—507
— ароматические, замещение сульфогруппы 365—366, 503
— десульфирование 268, 503
— кислотность 503
— номенклатура 25
— получение 268—269, 288, 417, 502
— сложные эфиры 505
— хлорангидриды 503—505
Сульфоны 413, 417—418
Сульфоокисление алканов 164, 502
Сульфохлорирование
— алканов 163, 503
— анизола 401
— бензола 269
— ацетанилида 602
Сульфурилхлорид 350
Сферофизин 501
Сфинганин 127

Талидомид 134
Тартраты 567
Таурин 582
Таутомерия 573 сл.
— кето-енольная 573
— кольчато-цепная 581
— нитросоединений 534
— прототропная 573
Твистан 293

- Терефталевая кислота 278, 455, 471
Тетрабутиламмонийгидросульфат 523
Тетрабутиламмонийхлорид 522
 Δ^1 -Тетрагидроканнабинол 129
1,2,3,4-Тетрагидронафталин 286, 291
Тетрагидротиофен 410, 412
Тетрагидрофуран 391, 404, 434
Тетралин см. 1,2,3,4-Тетрагидронафталин
Тетраметиламмонийиодид 522
Тетраметил-1,4-бензохинон см. Дурохинон
2,2,4,4-Тетраметилпентанон-3 117, 425
2,2,4,4-Тетраметил-3-(*o*-толил)пентанол-3 117
Тетранитрометан 533
Тетрафторометан 299
Тетрафтороэтилен 299, 335
Тетрахлоро-1,4-бензохинон см. Хлоранил
Тетрахлорометан 299, 334
Тетрахлороэтилен 299
Тетрацианоэтилен 211—212
Тетраэдрический интермедиат 473, 479—480, 487
Тетраэдрический механизм 461, 573
Тетраэтиламмонийиодид 304
Тетлон см. Политетрафтороэтилен
Тибетолд 562
Тиран см. Этиленсульфид
Тимол 376
Тиоловые антитоды 414
Тиолы 408 сл.
— алкилирование 414
— ацилирование 415
— гидрирование 418
— кислотность 413
— номенклатура 24, 437
— образование дитиоацеталей 429
— окисление 417
— основность 413—414
— получение 306, 410—412, 505
— присоединение к ненасыщенным соединениям 197, 221, 415
— спектральная идентификация 419—420
Тионафтол-2 410
Тионилхлорид 355, 462, 474, 488, 492
Тиофенол 139, 410, 412, 417, 420
Тиофенолы 503, 505
Тиоэфиры 471, 474
Тирозин 87, 122, 584
 β -Тирозиназа 122
Тироксин 74
Тищенко реакция 440
Тозилхлорид см. *n*-Толуолсульфонилхлорид
 α -Токоферол 129
N-(*n*-Толлил)ацетамид 464
o-Толлилтий 117
Толленса реактив 440
Толуидиды 483
o-Толуидин 516, 540, 545
m-Толуидин 516
n-Толуидин 464, 484, 516
Толуидины 531
Толуиловые кислоты 278, 454—455, 493
n-Толуиловый альдегид 421
o-Толунитрил 493, 545
Толуол 251, 290
— алкилирование 271
— галогенирование 264, 276, 422
— гидродезметилирование 253
— дипольный момент 265
— как растворитель 575
— комплекс с пикриновой кислотой 375
— нитрование 262, 267
— окисление 277, 279, 422, 469
— получение 167, 252
— сульфирование 269
— электрофильное замещение 258
— ориентация 261
n-Толуолсульфонамид 507
— *N*-алкилирование 517
n-Толуолсульфоновая кислота 476, 503
— этиловый эфир 348, 505, 579
n-Толуолсульфохлорид 354, 504, 507, 517
Топизм 107, 124
Торсионный угол 111, 113
Треонин 584
Трехточечное взаимодействие 119, 132
Трегера основания 518
Триазены 549
Триацилглицерины 458
2,4,6-Триброманилин 527, 534
2,4,6-Трибромобензойная кислота 546
Трибромометан 299
2,4,6-Трибромонитробензол 534
2,4,6-Трибромофенол 373
Трибутиламин 516
Трибутилборан 192
Трибутилборат 349
Тривиальное название 12
2',4',6'-Тригидроксиацетофенон 494
Тридекановая кислота 493
— нитрил 493
Триидометан см. Иодоформ
Триидотиронин 74
Тримеперидин см. Промедол
Триметиламин 516, 530
— алкилирование 522
— основность 141, 149, 519—520
— получение 186, 522
— четвертичные соли 519, 522
2,4,6-Триметилбензойная кислота 482
— этиловый эфир 482
1,3,5-Триметилбензол см. Мезитилен
2,2,4-Триметил-4-нитропентан 534
2,2,4-Триметилпентанон-3 425
2,4,6-Триметил-2',4',6'-тринитроазобензол 548
Триметилфосфат 349
2,4,6-Тринитроанизол 330
1,3,5-Тринитробензол 533, 535
2,4,6-Тринитробензолдиазонийгидросульфат 548

- Тринитрометан 533, 535
2,4,6-Тринитрорезорцин 535
2,4,6-Тринитротолуол 533, 535
2,4,6-Тринитрофенетол 330
2,4,6-Тринитрофенол *см.* Пикриновая кислота
Трипропиламин 516
Триптофан 584
Трисалицид 563
Трис(*трет*-бутоксигидроалюминат лития 423
Трис(*н*-диметиламинофенил)хлорометан 282
Трис(*п*-нитрофенил)метан 282
Тритилиодид 281
Тритил-катион 281—282
Тритилпероксид 282
Тритил-радикал 280—281
Тритилхлорид 280, 282
Трифенилметан 251, 254, 280—281
Трифенилметанид-ион 281
Трифенилметановые красители 282—284
Трифенилметанол 282
Трифенилфосфин 437
Трифенилфосфиноксид 437
Трифторометан 299
Трифторометансульфоновая кислота 522
— этиловый эфир 579
2-(Трифторометил)ацетоуксусный эфир 575
Трифторопероксиуксусная кислота 534
Трифтороуксусная кислота 139, 461
Трифторохлорэтилен 336
Трифторэтанол 346
2,4,6-Трихлороанилин 527
Трихлорометан *см.* Хлороформ
Трихлорэтилен 299, 335
Триэтанолламин 403, 603
Триэтиламин 304, 516, 519, 530
Триэтилфосфат 475
Тропилий-катион 66, 250
Тропилийперхлорат 66
Трополон 66
- Убихинолы 446
Убихиноны 446
Удельное оптическое вращение 100
Уксусная кислота 453—455, 467; *см. также*
 Карбоновые кислоты
 — в биосинтезе стероидов 122
 — кислотность 139, 145
 — межмолекулярные водородные связи 454
 — основность 141
 — полусферическая модель 89
 — получение 164, 467
 — присоединение к ацетилену 478
Уксуснотрифтороуксусный ангидрид 467
Уксусный ангидрид 436, 475—476, 484, 492, 528
Ульмана конденсация 371
Ульмана реакция 253
Умножающие префиксы 13
Ундецен-10-аль 523
Ундецен-10-ол 523
Унитиол 414
- Уреиды 471, 500
Уретаны 496
Уротропин *см.* Гексаметилентетрамин
- Фалиминт 532
Фалькаридиндиол 227
Фелинга реактив 441, 567
Фенамин 73—74, 605
Фенантрен 64, 251, 288, 291
Фенантрен-9-карбонитрил 492
9,10-Фенантренхинон 288, 444
Фенацетин *см.* 4'-Этоксиацетанилид
Фенациловые эфиры 478
Фенестран 293
Фенетиламин 494
Фенетол 370, 391, 406, 505
Фенибут 600
Фенилаланин 87, 122, 584, 586
Фенилаланин-аммиак-лиаза 123
Фенилацетилен 216, 221
Фенилацетилхлорид 490
Фенилацетон 575
Фенилацетонитрил 494
2-Фенилацетоуксусный эфир 575
1-Фенилбутандион-1,3 575
4-Фенилбутен-3-он 536
2-Фенилбутирофенон 443
N-Фенилгексанамид 484
Фенилгидроксиламин 536
n-Фенилендиамин 545
Фенилизотиоцианат 597
Фенил-катион 329, 543
Фенилмагнийбромид 434, 442, 484
Фенилметантиол 410, 418
N-Фенил-1-нафтиламин 531
Фенилнитрометан 534
2-Фенилпропаналь 451
2-Фенилпропановая кислота 133
3-Фенилпропен-2-ол-1 201
1-Фенилпропин 219
Фенилртутьхлорид 547
Фенилсалицилат 568
Фенилуксусная кислота 457
— этиловый эфир 482, 571
1-Фенилэтанол 438
2-Фенилэтанол 434, 482
Фенилэтиловый эфир *см.* Фенетол
Феноксиметилпенициллин 600
Фенол 364, 368, 385, 387; *см. также* Фенолы
— бромирование 373, 490
— гидроксиметилирование 377
— кислотность 139, 144—145
— метилирование диазометаном 550
— нитрование 262
— ориентация замещения 261
— основность 141
— получение 328, 366—367
— превращение в анилин 531
— сопряжение 368
— хлорирование 374

- Фенолоформальдегидные смолы 377—378
Фенолфталеин 379—380
Фенолы 363 сл.
— С-алкилирование 376
— О-алкилирование 370—371
— С-ацилирование 379, 494—495
— О-ацилирование 371
— галогенирование 373—374, 490
— гидрирование 384—385
— замещение ОН-группы 372
— карбоксилирование 381—382
— кислотность 145, 369—370
— нитрование 375
— нитрозирование 381
— номенклатура 22—23
— окисление 383—384
— основность 370
— получение 365—368
— присоединение к алкенам и алкинам 392
— спектральная идентификация 387—390
— сульфирование 374
— формилирование 382—383
Фенэтиловый спирт 342
Феромоны 130
Ферроцен 48, 65, 289
Ферроценсульфоновая кислота 289
Финкельштайна реакция 309
Фиолетовый Дебнера 283
Флороглюцин 494
Флуксанол 136
Флупентиксол 135
Фолиевая кислота 600
Формалин 448
Формальдегид 421, 447
— валентные углы 50
— в формольном титровании 592
— гидратная форма 420, 427
— конденсация с мочевиной 499
— конденсация с фенолом 377—378
— олигомеризация 447
— параметры молекулы 424
— получение 447—448
— реакция с аммиаком 448
Формамид 50, 467, 483
Формил 461
Формил-катион 450
Формольное титрование 593
Формулы
— перспективные 90
— проекционные Ньюмена 90
— проекционные Фишера 91, 96
— стереохимические 90
Фосген 334, 494, 500
Фосфатиды 125
Фосфины 101
Фосфораны 437
Фосфорилирование глицерина 125
Фосфорилхлорид 350, 462, 488, 529
Фосфорноватистая кислота 546
Франгулоэмодин 289
Фреми соль 445
Фриделя—Крафтса реакция 253, 270—272, 280, 289—290, 496, 529, 582
Фриса перегруппировка 379
Фроста круг 66
Фталаминовая кислота 590—591
Фталевая кислота 287, 455, 463, 471
— хлорангидрид 423
Фталевый альдегид 423
Фталевый ангидрид 471
— ацилирование бензола 582
— в синтезе аминокислот 591
— конденсация с фенолом 379
— получение 287, 463, 471
— превращение в имид 488
Фталимид 488, 591
Фталимид калия 489, 586
Фталоилглутамин 134
Фталоилглутаминовая кислота 134
Фтороалканы 335
4-Фторобензойная кислота 544
Фторобензол 261—262, 544
2-Фторобутан 316
Фторометан 299, 302
Фторотан 334
Фтороуглероды 335
Фтороуксусная кислота 145
Фторозтан 299
Фуллерены 292—293
Фумараза 126
Фумаровая кислота 118, 455, 470
— амид 484
— бромирование 195
— изомеризация в малеиновую кислоту 117, 463
— стереоизомерия 107, 117—118
— стереохимия гидратации *in vivo* 126
— этиловый эфир 484
Функциональная группа 11
Фуразолидон 532
Фуран 404
Характеристическая группа 13—14
Химическая связь 39
— аксиальная 114—116
— “банановая” 173
— валентные углы 49—50
— водородная 52—55
— делокализованная 55
— длина 48
— — ван-дер-ваальсов радиус 49
— — ковалентный радиус 48
— донорно-акцепторная 44—48
— ковалентная 40
— локализованная 40, 47
— поляризуемость 52
— полярность 50
— порядок 60
— семиполярная 47, 524, 532
— экваториальная 114—116

- энергия диссоциации 50
— π - 43, 106—107, 477
— σ - 41, 110, 117
— τ - 173
Хингидрон 385, 446
Хинидин 136
Хинин 136
Хиноны 29, 383—385, 443—447
Хинсберга проба 506
Хиральность 92—94, 101—103, 118
Хлораль 427
Хлоральгидрат 427
Хлорамин-Т 269
Хлорамфеникол 135, 532
Хлорангидриды
— карбоновых кислот 462—463, 472—475, 496
— сульфоновых кислот 503—505
— угольной кислоты 494—496
Хлоранил 444
Хлорбутин (лек. средство) 318
Хлоргексидин 501
Хлорирование см. Галогенирование
Хлороацетальдегид 362
3-Хлоробензальдегид 545
2-Хлоробензилбромид 490
Хлоробензол 299, 329
— аммонолиз 330, 332
— гидролиз 328
— нитрование 262
— ориентация замещения 260—261
— получение 263
— сульфирование 503
4-Хлоробензолсульфонилхлорид 504—505
4-Хлоробензолсульфоновая кислота 503
1-Хлоробутан 352
2-Хлоробутан 185, 300
1-Хлоробутен-2 325
3-Хлоробутен-1 325
Хлорогидрохинон 446
Хлорометан 94, 299, 302
Хлорометилловые эфиры 578
Хлоропрен 226, 241
1-Хлоропропан 299
2-Хлоропропан см. Изопропилхлорид
1-Хлоропропанол-2 196
4-Хлоротиофенол 505
2-Хлоротолуол 490
Хлороуксусная кислота 139, 465, 469, 560
Хлорофенолы 369
Хлороформ 299, 334, 337
— в формилировании фенолов 382
— галоформная реакция 442
— как источник дихлорокарбена 176, 382
— как растворитель 575
— кислотность 139, 434
— окисление 334, 494
— получение 167
— реакция с первичными аминами 524
— фторирование 335
Хлорозтан 299, 329, 337
2-Хлорозтанол 306, 346, 403, 603
Хлорояблочная кислота 103
Хлороянтарная кислота 565
Хлорсульфоновая кислота 350, 504
Хлоругольные эфиры (хлороформиаты) 495—496, 570
Хризондин 547
Хромофоры 103, 555
5 α -Холестандиол-3 β ,6 α 192
Холестерин 192
Холин 416, 602—603
Хризантемовая кислота 179
- П**
Пвиттер-ион см. Дипольные ионы
Цейделя метод 398
Целлозольвы 348, 403
Центр симметрии 92—94
Цефалоспорины 599
Цианат аммония 6, 497
Циановодородная кислота 432, 576, 586
Цианогидрины см. Гидроксинитрилы
Цианоуксусная кислота 437, 465, 469
Цианоуксусный эфир 437, 536
Цианоэтилирование 197
Циануровая кислота 498
Цибетон 131
Циглера—Натта катализатор 239—240, 243
Циклоалканы 171 сл.
— гидрогенолиз 178
— дегидрирование 252
— орто-конденсированные 172
— конформации 102, 105, 113, 172—174
— мостиковые 172
— номенклатура 18—21
— получение 174—177
— реакции нормальных циклов 178
— реакции с раскрытием цикла 177—178
— спектральная идентификация 180—182
— спиро- 172
Циклобутadiен 64, 67
Циклобутан 174, 175, 178
Циклогексadiен-1,3 320
Циклогексан 113, 175, 178, 180—181
цис-Циклогександиол-1,2 202
Циклогексанкарбоновая кислота 453
Циклогексанол 178, 188, 342, 357, 384, 470
Циклогексанон 421, 450
— енольная форма 575
— окисление 450, 561
— оксим 590
— получение 178, 450
— реакция с diaзометаном 552
— семикарбазон 432
Циклогексен 184, 188, 201—202, 211, 357
Циклогексен-2-ол 443
Циклогексен-2-он 443
Циклогексиламин 516
Циклогептан 174—175
Циклогептанон 552
Циклогептатриен-1,3,5 65—66

- Циклодекандион-1 202
Циклооктан 175
Циклооктанон 552
Циклооктатетраен 64, 226
Циклопентадиен-1,3 65, 212
Циклопентадиенид-ион 65, 67, 250
Циклопентан 173, 175, 178—179
Циклопентандиол-1,2 105
Циклопентанол 439
Циклопентанон 421, 425, 439, 464
Циклопентен 184, 194—195, 490
[2+1]-Циклоприсоединение 175
[2+2]-Циклоприсоединение 176
[4+2]-Циклоприсоединение 211—213, 445, 468
Циклопропан 173, 175, 178—179, 553
Циклопропан-1,2-дикарбоновая кислота 106
Циклопропенил-катион 67
Цикутол 227
Цикутотоксин 227
n-Цимол 291, 295—296
Цистеин 584
Цитраты 566
- Шимана** реакция 544
Шиффа основания *см.* Имины
Штреккера—Зелинского синтез 586
Шоттена—Баумана реакция 484, 495, 593
Шрёдингера уравнение 39, 44
- Щавелевая** кислота 455, 469
— декарбокислирование 469
— кислотность 139
— межмолекулярные водородные связи 454
— окисление 469
— получение 361, 469
— соли 469
— хлорангидрид *см.* Оксалилхлорид
— этерификация 461
— этиловый эфир 461, 571
Щавелевоуксусная кислота 465, 569
— этиловый эфир 571
Щелочное плавление 366
- Эйкозан** 158
Электронная спектроскопия
— алканов 170
— аминов 541
— аренов 296—297
— галогеноуглеводородов 339
— карбонильных соединений 453
— карбоновых кислот и их производных 514
— ненасыщенных углеводородов 232
— нитросоединений 541
— простых эфиров 408
— сопряженных полиенов 232
— спиртов и фенолов 389—390
— тиолов и сульфидов 420
Электроотрицательность 50—51
Элиминирование 77, 319—323, 356—358
 α -**Элиминирование** 524
Эльтекова правило 221
Эмбихин 318
Эмодины 289
Энантиомеры 88, 98, 101 сл., 416, 518
Энергетическая диаграмма реакции 83—85
— гидратации изобутилена 189
— 1,2- и 1,4-присоединения к диенам 209
— сульфирования нафталина 285
— электрофильного замещения в аренах 256, 260
Энергия активации 82
Энтальпия 81
Энтропия 81
Эпихлоргидрин 344
1,2-**Эпоксиды** 391, 402—403
— получение 201—202, 402
— превращения 403, 434, 523
1,2-**Эпоксидциклогексан** 201
Эпихинидин 136
Эпихинин 136
Эстрадиол 137
Этан 111, 158, 302
Этанол 342, 362—363; *см. также* Спирты
— дегидратация 356
— как растворитель 317, 575
— кислотность 139, 143
— получение 191, 343, 552
— превращение в бутadiен-1,3 207
— симметрия молекулы 93
— шаростержневая модель 89
— этерификация 350
Этансульфонат аммония 502
Этантол 410; *см. также* Тиолы
— ацилирование 414—415
— кислотность 139, 143, 413
— основность 141
— получение 306, 411
Этацизин 153, 497
Этерификация 461
Этиламин 516, 530
— алкилирование 307
— модель Дрейдинга 89
— основность 141, 143, 520
— получение 307
Этил-*n*-аминобензоат 479, 544, 601
***N*-Этилацетамид** 485
Этилацетат 141, 440, 480, 513, 571, 575
2-Этилацетоуксусный эфир 575, 577
4-Этилбензойная кислота 454
Этилбензол 251, 265, 267, 270, 277
Этилгидросульфат 190—191, 348
***N*-Этилбромоацетамид** 484
Этилгександиоат 571
Этил-2-гидрокси-2-метилбутират 573
Этил-2,2-диметил-6-оксоциклогексанкарбоксилат 428
Этилен 190, 184, 201, 204, 211
Этиленгликоль 342, 363
— дегидратация 357, 394
— кислотность 346

- комплексобразование 346
- образование циклических ацеталей 428, 576
- окисление 361
- поликонденсация с терефталевой кислотой 471
- получение 343—344, 403
- Этилендиамин 516, 530
- Этиленоксид 391
- гидролиз 344
- полимеризация 238—239
- получение 201
- превращения 403, 434, 603
- Этиленсульфид 410
- Этилкарбонат 495
- Этилмагнийбромид 433
- Этил-*N*-метилкарбамат 496
- 2-Этил-1-нафтиламин 530
- Этил-3-оксобутират *см.* Ацетоуксусный эфир
- Этил-2-оксо-3-фенилсукцинат 571
- Этил-2-оксоциклопентанкарбоксилат 571
- Этилортокарбонат 501
- Этилортоформиат 482
- S*-Этилтиоацетат 415
- S*-Этилтиобензоат 415
- 4-Этилфенол 440
- Этилфторосульфат 579
- Этил-2-хлоробутен-2-оат 576
- Этилхлороформиат 495
- Этинилэстрадиол 227
- 4'-Этоксиацетанилид 467, 483, 604
- 1-Этоксиэтанол 427
- Эудизмический коэффициент 132
- Эутомер 132—133
- Эфедрин 37, 605
- Эфираты 395
- Эфирные масла 100, 130—131
- Эффект поля 70, 72
- Я**блочная кислота 126, 559, 564—565
- Янтарная кислота 404, 453, 455, 470, 489
 - ангидрид 463, 475, 571
 - динитрил 458
- Янтарный альдегид 203
- Ятрохимия 7

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ*

Агрикола Г. 470
Адамс Р. 204
Айстерт Б. 552
Альдер К. 177, 211—213
Арндт Ф. Г. 552
Аррениус С. А. 83

Байер А. 441, 560
Бакеланд Л. Х. 377
Бакминстер Фуллер Р. 292
Бауман Э. 484, 495, 593
Белецкая И. П. 142
Бертло М. 8, 226, 253
Берцелиус Й. Я. 6
Бийвут И. 97
Бородин А. П. 465
Брёнстед Й. Н. 138, 153
Бриглеб Г. 89
Бутин К. П. 142
Бутлеров А. М. 3, 7, 157, 447
Бухерер Г. 367, 372, 531

Вагнер Е. Е. 202, 315
Вальден П. 565
Ван Слайк Д. Д. 592—593
Вант-Гофф Я. Х. 8, 102
Вёлер Ф. 6, 215, 497
Виллигер В. 441, 560
Вильсмайер А. 529
Вильямсон А. 305, 347—348, 370, 402, 412
Виттиг Г. 437
Вольф Л. 440, 551
Вюрц Ш. А. 159—160, 175, 254

Габриэль З. 489, 585
Гайтлер В. 40
Гаттерман Л. 274, 449
Гелль К. 466
Гесс Г. И. 81
Гёш К. 494
Гомберг М. 280
Гофман А. В. 307, 491, 515, 590
Гриньяр Ф. О. В. 431, 442, 451, 481—482
Губен Я. 494
Гунд Ф. 40, 67

Джонс Э. 359
Дильс О. П. Г. 177, 211—213
Дрейдинг А. С. 89
Дьюар М. Дж. С. 62—63

Жерар Ш. Ф. 7

Зайцев А. М. 185, 320, 322
Зелинский Н. Д. 226 252, 466, 586—587
Зинин Н. Н. 530—531, 536

Ингольд К. 8, 45, 94, 309
Иощич Ж. И. 223
Ипатьев В. Н. 166

Казанский Б. А. 226, 252
Кан Р. С. 94
Каннищаро С. 439
Карозерс У. Х. 241
Кекуле Ф. А. 6—7, 61—63
Кижнер Н. М. 440
Клемменсен Э. 440
Кляйзен Л. 86, 401
Кнёвенагель Г. Э. 437, 492
Кольбе А. В. Г. 8, 160, 381—382, 401
Коновалов М. И. 160, 163
Кори Э. 359
Коссель В. 8
Кох Я. А. 274, 449
Красуский К. А. 523
Крафтс Дж. М. 253, 270—272, 280, 289—290, 496, 529, 582
Кребс Х. А. 566
Кромвель О. 136
Кружалов Б. Д. 366
Купер А. С. 7
Кучеров М. Г. 220, 448

Лаар К. 573
Ладенбург А. 555
Лаплас П. С. 39
Лебедев С. В. 206, 214, 241
Лё Бель Ж. А. 8
Лё Шательер А. Л. 167
Линдлар Г. 185, 225

* Курсивом выделены лауреаты Нобелевской премии в области химии, физики или физиологии и медицины.

Лондон Ф. 40
Лоури Т. М. 138
Лукас Г. 352
Льюис Г. Н. 8, 40, 138, 153

Майо Ф. 198
Мак-Лафферти Ф. 228, 294, 388, 451, 509—510
Манних К. 535
Марковников В. В. 188, 190—192, 198, 219, 343, 392, 410, 468
Меервейн Г. Л. 315
Мейер В. 3
Мейзенгеймер Я. 330—331
Менделеев Д. И. 3, 8
Меншуткин Н. А. 8, 307

Натта Дж. 239—240, 243
Несмеянов А. Н. 547
Николь У. 98
Нобель А. Б. 349
Ньюмен М. С. 90

Оппенауэр Р. 423

Парацельс Т. 7
Пастер Л. 119, 587
Паули В. 40
Перкин В. Г., ст. 436
Пирогов Н. И. 334
Пирсон Р. 138, 154
Планк М. 40
Платэ А. Ф. 252
Полинг Л. К. 40, 45, 51
Прелог В. 94

Раймер И. К. Ф. 382—383, 401
Реней М. 204, 385
Реппе В. 221, 226
Реутов О. А. 142
Реформатский С. Н. 560
Робертс Дж. 332
Родионов В. М. 589
Розанов М. А. 96
Рунге Ф. 530
Руэль Г. Ф. 497

Семенов Н. Н. 162
Сенгер Ф. 331, 594
Сергеев П. Г. 366
Сёренсен С. П. Л. 592—593
Симпсон Дж. 334
Стадников Г. Л. 587

Степаненко Б. Н. 3—4
Стюарт Г. 89

Тиман К. Л. 382—383, 401
Тищенко В. Е. 440, 478
Толленс Б. 440
Томпсон У. 92
Трёгер И. 518

Удрис Р. Ю. 366
Уинстейн С. 317
Ульман Ф. 253, 371
Унфердорбен О. 530

Фаворский А. Е. 221
Фелинг Г. Х. 441, 567
Финкельштайн Г. 309
Фиттиг Р. 160, 254
Фишер Э. Г. 91, 585, 594—595
Фольгард Я. 466
Франкленд Э. 7
Фреми Э. 445
Фридель Ш. 253, 270—272, 280, 289—290, 496, 529, 582
Фрис К. 379
Фрицше Ю. Ф. 530
Фрост А. А. 66

Хаак А. 529
Хараш М. 198
Хинсберг О. 506
Хиншелвуд С. Н. 162
Хэммонд Дж. С. 84
Хюккель Э. 58, 64

Цейзель С. 398
Циглер К. В. 239—240, 243

Чичибабин А. Е. 3

Шееле К. В. 7, 344, 564
Шиман Г. Р. А. 542
Шифф Х. Й. 431
Шмитт Р. 381—382, 401
Шорлеммер К. 6
Шостаковский М. Ф. 221
Шоттен К. 484, 495, 593
Шрёдингер Э. 39, 44
Штреккер А. 586—587

Эльтеков А. П. 221

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Введение	6
 Часть I. ОСНОВЫ СТРОЕНИЯ И РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ	
Глава 1. Классификация и номенклатура органических соединений	10
1.1. Классификация	10
1.2. Общие положения номенклатуры ИЮПАК	12
1.3. Принципы построения систематических названий	15
1.3.1. Ациклические углеводороды	16
1.3.2. Циклические углеводороды	18
1.3.3. Галогенопроизводные	21
1.3.4. Спирты, фенолы и их соли	22
1.3.5. Простые эфиры	23
1.3.6. Серосодержащие соединения	24
1.3.7. Амины, нитро- и нитрозосоединения	25
1.3.8. Азосоединения	27
1.3.9. Альдегиды, кетоны, ацетали	28
1.3.10. Карбоновые кислоты	32
1.3.11. Производные карбоновых кислот	33
1.3.12. Свободные радикалы, катионы, анионы	35
1.4. Примеры использования заместительной номенклатуры	37
1.4.1. Построение названия	37
1.4.2. Построение структуры	38
 Глава 2. Химические связи и взаимное влияние атомов в органических соединениях	39
2.1. Локализованная химическая связь	40
2.1.1. Ковалентные σ- и π-связи	40
2.1.2. Донорно-акцепторные связи	46
2.1.3. Характеристики ковалентной связи	48
2.1.4. Водородная связь и другие слабые межмолекулярные взаимодействия	52
2.2. Делокализованная химическая связь	55
2.2.1. Сопряженные системы с открытой цепью	55
2.2.2. Сопряженные системы с замкнутой цепью	61
2.3. Взаимное влияние атомов в молекулах и способы его передачи	67
2.3.1. Индуктивный эффект	68
2.3.2. Мезомерный эффект	70
2.3.3. Пространственные эффекты	72
 Глава 3. Классификация реакций органических соединений	74
3.1. Типы органических реакций и реагентов	75
3.1.1. Характер изменения связей в субстрате и реагенте	75

3.1.2. Направление реакции	76
3.1.3. Молекулярность реакций	80
3.2. Представления о механизме реакции	80
Глава 4. Stereoизомерия органических молекул	88
4.1. Способы изображения пространственного строения молекул	88
4.2. Конфигурационные стереоизомеры	92
4.2.1. Хиральность	92
4.2.2. Стереохимическая номенклатура	94
4.2.3. Энантиомеры	98
4.2.4. Разнообразие причин хиральности молекул	101
4.2.5. σ -Диастереомеры	103
4.2.6. π -Диастереомеры	106
4.2.7. Топизм	107
4.3. Конформации	110
4.3.1. Конформации ациклических соединений	111
4.3.2. Конформации циклических систем	113
4.3.3. Относительность понятий конфигурации и конформации	116
4.4. Пространственное строение молекул и их биологическая активность	118
4.4.1. Стереоспецифичность ферментативных реакций	119
4.4.2. Топизм в ферментативных реакциях	124
4.4.3. Стереоспецифичность биологически активных веществ	127
4.4.4. Стереоспецифичность лекарственных веществ	131
Глава 5. Кислотные и основные свойства органических соединений	138
5.1. Кислотность и основность по Брэнстеду-Лоури	138
5.1.1. Кислоты Брэнстеда	142
5.1.2. Основания Брэнстеда	147
5.1.3. Слабые кислоты и основания в биологических системах	150
5.2. Кислоты и основания Льюиса	154
Часть II. УГЛЕВОДОРОДЫ	
Глава 6. Алканы	157
6.1. Общая характеристика	157
6.2. Физические свойства	158
6.3. Способы получения	159
6.4. Химические свойства	160
6.4.1. Реакции радикального замещения	161
6.4.2. Окисление	164
6.4.3. Изомеризация	165
6.4.4. Дегидрирование	166
6.5. Отдельные представители	167
6.6. Спектральная идентификация	168
Глава 7. Циклоалканы	171
7.1. Общая характеристика	171
7.2. Физические свойства	174

7.3. Способы получения	174
7.4. Химические свойства	177
7.4.1. Реакции малых циклов	177
7.4.2. Реакции нормальных циклов	178
7.5. Отдельные представители	179
7.6. Спектральная идентификация	180
Глава 8. Алкены	182
8.1. Общая характеристика	182
8.2. Физические свойства	183
8.3. Способы получения	185
8.4. Химические свойства	186
8.4.1. Реакции электрофильного присоединения	187
8.4.2. Реакции нуклеофильного присоединения	197
8.4.3. Реакции радикального присоединения	197
8.4.4. Реакции радикального аллильного замещения	199
8.4.5. Окисление	200
8.4.6. Восстановление	203
8.5. Отдельные представители	204
8.6. Спектральная идентификация	205
Глава 9. Алкадиены	205
9.1. Общая характеристика	205
9.2. Способы получения сопряженных диенов	206
9.3. Химические свойства сопряженных диенов	207
9.3.1. Реакции электрофильного присоединения	207
9.3.2. Реакции радикального присоединения	210
9.3.3. Реакции циклоприсоединения	211
9.4. Отдельные представители	214
9.5. Спектральная идентификация	214
Глава 10. Алкины	214
10.1. Общая характеристика	214
10.2. Физические свойства	215
10.3. Способы получения	215
10.4. Химические свойства	217
10.4.1. Реакции электрофильного присоединения	218
10.4.2. Реакции нуклеофильного присоединения	220
10.4.3. Кислотные свойства	222
10.4.4. Реакции окисления и восстановления	224
10.4.5. Димеризация. Циклоолигомеризация	225
10.5. Отдельные представители	226
10.6. Спектральная идентификация ненасыщенных алифатических углеводородов	227
Глава 11. Синтетические полимеры	233
11.1. Общая характеристика	233
11.2. Полимеризация виниловых соединений	234
11.3. Полимеризация диеновых соединений	240

11.4. Представление о стереорегулярном строении полимеров	242
11.5. Химические свойства полимеров	244
11.6. Отдельные представители	247
Глава 12. Ароматические углеводороды (арены)	249
12.1. Общая характеристика	249
12.2. Физические свойства	250
12.3. Способы получения	252
12.4. Химические свойства	254
12.4.1. Механизм реакций электрофильного замещения в ароматическом кольце	255
12.4.2. Влияние заместителей на реакционную способность и ориентацию электрофильного замещения	257
12.4.3. Важнейшие реакции мооядерных аренов	263
12.4.4. Важнейшие реакции многоядерных аренов с изолированными кольцами	279
12.4.5. Важнейшие реакции конденсированных аренов	284
12.4.6. Важнейшие реакции небензоидных ароматических соединений	289
12.5. Отдельные представители	290
12.6. Спектральная идентификация	293

Часть III. ГОМОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Глава 13. Галогеноуглеводороды	298
13.1. Общая характеристика	298
13.2. Физические свойства	299
13.3. Способы получения	300
13.4. Химические свойства	301
13.4.1. Реакции нуклеофильного замещения у sp^3 -гибридизованного атома углерода	303
13.4.2. Механизм реакций нуклеофильного замещения	309
13.4.3. Реакции элиминирования	319
13.4.4. Конкурентность реакций нуклеофильного замещения и элиминирования	323
13.4.5. Реакционная способность аллил- и бензилгалогенидов	325
13.4.6. Реакционная способность винил- и арилгалогенидов	328
13.5. Отдельные представители	334
13.6. Спектральная идентификация	336
Глава 14. Спирты	340
14.1. Общая характеристика	340
14.2. Физические свойства	341
14.3. Способы получения	342
14.4. Химические свойства	344
14.4.1. Кислотные и основные свойства	345
14.4.2. Реакции с участием нуклеофильного центра	347
14.4.3. Реакции с участием электрофильного центра	351
14.4.4. Реакции с участием СН-кислотного центра (реакции элиминирования)	356

14.4.5. Окисление	359
14.5. Отдельные представители	362
14.6. Спектральная идентификация	363
Глава 15. Фенолы	363
15.1. Общая характеристика	363
15.2. Физические свойства	365
15.3. Способы получения	365
15.4. Химические свойства	368
15.4.1. Кислотные и основные свойства	369
15.4.2. Реакции с участием нуклеофильного центра	370
15.4.3. Реакции с участием электрофильного центра	372
15.4.4. Реакции электрофильного замещения в ароматическом ядре	373
15.4.5. Окисление	383
15.4.6. Восстановление	384
15.5. Отдельные представители	385
15.6. Спектральная идентификация спиртов и фенолов	385
Глава 16. Простые эфиры	390
16.1. Общая характеристика	390
16.2. Физические свойства	392
16.3. Способы получения	392
16.4. Химические свойства	394
16.4.1. Основные свойства	394
16.4.2. Расщепление галогеноводородами	396
16.4.3. α -Галогенирование	399
16.4.4. Окисление	399
16.4.5. Реакции электрофильного замещения в ароматических эфирах	400
16.5. Оксираны (1,2-эпоксиды)	402
16.6. Отдельные представители	404
16.7. Спектральная идентификация	405
Глава 17. Органические соединения серы	408
17.1. Общая характеристика	408
17.2. Физические свойства	409
17.3. Способы получения	410
17.4. Химические свойства	412
17.4.1. Кислотные и основные свойства	413
17.4.2. Нуклеофильные свойства	414
17.4.3. Окисление и восстановление	417
17.5. Отдельные представители	418
17.6. Спектральная идентификация	419
Глава 18. Альдегиды и кетоны	420
18.1. Общая характеристика	420
18.2. Физические свойства	420
18.3. Способы получения	421
18.4. Химические свойства	424
18.4.1. Реакции с кислородсодержащими нуклеофилами	426

18.4.2. Реакции с серосодержащими нуклеофилами	429
18.4.3. Реакции с азотсодержащими нуклеофилами	430
18.4.4. Реакции с углеродсодержащими нуклеофилами	432
18.4.5. Восстановление	438
18.4.6. Окисление	440
18.4.7. Галоформная реакция	441
18.4.8. Реакции α , β -ненасыщенных карбонильных соединений	442
18.4.9. Хиноны	443
18.5. Отдельные представители	447
18.6. Спектральная идентификация	450
Глава 19. Карбоновые кислоты	453
19.1. Общая характеристика	453
19.2. Физические свойства	454
19.3. Способы получения	456
19.4. Химические свойства	458
19.4.1. Кислотные свойства	459
19.4.2. Реакции нуклеофильного замещения	461
19.4.3. Декарбоксилирование	464
19.4.4. Галогенирование алифатических карбоновых кислот	466
19.5. Отдельные представители	466
19.6. Спектральная идентификация	471
Глава 20. Функциональные производные карбоновых кислот	471
20.1. Общая характеристика	471
20.2. Галогенангидриды	473
20.3. Ангидриды	475
20.4. Сложные эфиры	477
20.5. Амиды	483
20.6. Нитрилы	492
20.7. Угольная кислота и ее функциональные производные	494
20.7.1. Хлорангидриды	494
20.7.2. Амиды	496
20.7.3. Гуанидин	501
20.8. Сульфоновые кислоты и их функциональные производные	501
20.8.1. Сульфоновые кислоты	502
20.8.2. Сульфонилхлориды	503
20.8.3. Эфиры сульфоновых кислот	505
20.8.4. Сульфонамиды	506
20.9. Спектральная идентификация карбоновых кислот и их функциональных производных	508
Глава 21. Амины	514
21.1. Общая характеристика	514
21.2. Физические свойства	515
21.3. Способы получения	515
21.4. Химические свойства	517
21.4.1. Основные свойства	519

21.4.2. Кислотные свойства	521
21.4.3. Нуклеофильные свойства	521
21.4.4. Реакции с азотистой кислотой	524
21.4.5. Электрофильное замещение в ароматических аминах	527
21.5. Отдельные представители	530
21.6. Нитросоединения	531
21.7. Спектральная идентификация аминов и нитросоединений	537
 Глава 22. Диазо- и азосоединения	541
22.1. Общая характеристика	541
22.2. Ароматические диазосоединения	542
22.2.1. Реакции солей арилдиазония с выделением азота	543
22.2.2. Реакции солей арилдиазония без выделения азота	547
22.3. Алифатические диазосоединения	549
22.3.1. Алкилирующие свойства диазоалканов	550
22.3.2. Ацилирование диазоалканов	551
22.3.3. Реакции присоединения диазоалканов	552
22.4. Азосоединения	553
22.4.1. Фотохимический и термический распад	554
22.4.2. Реакции окисления и восстановления	555
22.4.3. Индикаторные свойства	555

Часть IV. ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Глава 23. Гидроксикислоты	558
23.1. Общая характеристика	558
23.2. Способы получения	559
23.3. Химические свойства	561
23.3.1. Образование лактонов	561
23.3.2. Образование лактидов	562
23.3.3. Реакции элиминирования	563
23.4. Отдельные представители	564
 Глава 24. Оксокислоты	569
24.1. Общая характеристика	569
24.2. Способы получения	569
24.3. Химические свойства	572
24.3.1. α -Оксокислоты	572
24.3.2. β -Оксокислоты	573
24.3.3. γ - и δ -Оксокислоты	581
 Глава 25. Аминокислоты. Аминоспирты и аминокислоты	582
25.1. Общая характеристика аминокислот	582
25.2. Физические свойства аминокислот	583
25.3. Способы получения аминокислот	585
25.3.1. Получение α -аминокислот	585
25.3.2. Получение аминокислот с удаленными функциональными группами	589

25.3.3. Получение ароматических аминокислот	590
25.4. Химические свойства аминокислот	591
25.4.1. Свойства α -аминокислот	591
25.4.2. Свойства аминокислот с удаленными функциональными группами	598
25.5. Биологически значимые аминокислоты и их производные	599
25.6. Аминоспирты	602
25.7. Аминофенолы	604
 Предметный указатель	 606
Именной указатель	632